

DER EINFLUSS
UNTERSCHIEDLICHER
DRAINAGETECHNIKEN
DES EXOKRINEN GANGSYSTEMS
AUF DIE MORPHOLOGIE
DES PANKREAS DES HUNDES
UND DIE SYSTEMISCHE
KOHLENHYDRATSTOFFWECHSELLAGE
NACH TRANSPLANTATION
BZW. PARTIELLER EKTOMIE

Andrea Escher

Aus dem Institut für Experimentelle Chirurgie der
Technischen Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. G. Blümel

Angefertigt unter der Leitung von

Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt

Vorgelegt über den Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie
und Neuropathologie der Tierärztlichen Fakultät der
Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. vet. E. Dahme

DER EINFLUSS UNTERSCHIEDLICHER DRAINAGETECHNIKEN DES
EXOKRINEN GANGSYSTEMS AUF DIE MORPHOLOGIE DES PANKREAS
DES HUNDES UND DIE SYSTEMISCHE KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL-
LAGE NACH TRANSPLANTATION BZW. PARTIELLER EKTOMIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Andrea Escher

aus

Koblenz

München 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. E. Dahme

Korreferent: Prof. Dr. F. Sinowatz

Tag der Promotion: 25. Juli 1986

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. ANATOMIE DES PANKREAS (SPEZIELL BEIM HUND)	3
3. PHYSIOLOGIE DES PANKREAS	5
4. ÜBERSICHT ÜBER NORMALWERTE DER WICHTIGSTEN ZU UNTERSUCHENDEN PARAMETER	7
5. LITERATURÜBERSICHT ÜBER MÖGLICHKEITEN DER OPERATIVEN DIABETESTHERAPIE	8
5.1. Inseltransplantationen	8
5.2. Pankreastransplantation	8
6. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	14
6.1. Zielsetzung und Versuchsplan	14
6.2. Material und Methodik	16
6.2.1. Versuchstiere	16
6.2.2. Gruppeneinteilung	16
6.3. Versuchsdurchführung	18
6.3.1. Präoperative Maßnahmen	18
6.3.2. Anästhesie	18
6.3.3. Allgemeine Operationstechnik	19
6.3.4. Spezielle Operationstechnik	21
6.3.5. Postoperative Therapie	24
6.3.6. Allgemeine Untersuchungen	24
6.3.6.1. Laboruntersuchungen	25
6.3.6.2. Probensammlung	26
6.3.7. Intravenöser Glucosetoleranztest (i.v. GTT)	28
6.3.8. Oraler Glucosetoleranztest (oraler GTT)	29
6.3.9. Euthanasie, Sektion und histologische Probenentnahme	29
6.4. Untersuchungsmethoden	31
6.4.1. Technik der Glucosebestimmung	31
6.4.2. Histologische Untersuchungen	31
6.4.3. Statistische Berechnung	33

7. ERGEBNISSE	34
7.1. Klinik und Sektionsbefunde	34
7.2. Laborwerte	38
7.2.1. Serumamylase	39
7.2.2. Serumlipase	40
7.2.3. Blutglucose	41
7.2.4. Urinamylase-Gruppe 3 (Ductoscystostomie)	41
7.3. Intravenöse Glucosetoleranztests (i.v. GTT)	46
7.4. Oraler Glucosetoleranztest (oraler GTT)	47
7.5. Histologische Auswertung	53
8. DISKUSSION	63
9. ZUSAMMENFASSUNG	68
10. SUMMARY	69
11. LITERATURVERZEICHNIS	70
12. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	80
DANKSAGUNG	81
LEBENS LAUF	

1. EINLEITUNG

Die Bedeutung der Nieren- und Pankreastransplantation als Therapieform für bestimmte Gruppen insulinabhängiger Typ I Diabetiker hat in den letzten Jahren erheblich zugenommen. (43)

Gegenwärtig schwanken die Angaben über die Diabetes Häufigkeit in der BRD zwischen 3 - 5 % (1,8 - 3 Mill.) der Gesamtbevölkerung, davon entfallen 1 - 5 % auf den Diabetes Typ I. (28, 63, 65) Diese idiopathische Diabetesform ist charakterisiert durch einen absoluten Insulinmangel, der Manifestationszeitpunkt liegt meist vor dem 30. Lebensjahr. Ätiologisch diskutiert man im Zusammenhang mit dem Auftreten von verschiedenen HLA-Antigenen (Humane Leukozyten-Antigene) Autoimmunprozesse gegen die Inselzellen und einen möglichen Immundefekt gegen exogene Faktoren (Viren, Chemikalien). (65) Die Einstellung des Kohlenhydratstoffwechsels dieser Diabetiker durch Diät und Insulintherapie ist häufig labil und kann schwere sekundäre Diabeteskomplikationen nicht immer verhindern. Mikroangiopathien, mit Verdickung der kapillären Basalmembran, führen zu Glomerulosklerose, Gangrän, Retino- und Neuropathien und stellen 80 % der Todesursachen dar. (28)

Neben der Optimierung der Insulintherapie stehen heute neue Methoden wie die Transplantation Langerhans'scher Inselzellen und die Pankreastransplantation im Vordergrund. Beide Methoden befinden sich erst im experimentellen Stadium und weisen in der klinischen Anwendung noch unakzeptabel hohe Morbiditäts- und Mortalitätsraten auf. (76)

Bei der Pankreastransplantation treten neben Fragen der Immunologie (63, 77), der Organskonservierung (59) und der Patientenauswahl (77) auch Probleme in Bezug auf das Transplantationsverfahren auf, speziell mit der Behandlung des exokri-

nen Drüsenanteils und seinem sekundären Einfluß auf die Inselzellfunktion. Ausgehend von dieser Fragestellung soll im Rahmen eines Großprojektes der Einfluß verschiedener Drainage-techniken auf die Funktion der Langerhans'schen Inselzellen und somit auf den Kohlenhydratstoffwechsel untersucht werden. Als Versuchstier wird der Hund gewählt, da er eine dem Menschen ähnliche Anatomie des Pankreas besitzt, durch seine Größe die raumfordernde Operation erleichtert und unproblematisch die metabolischen Tests toleriert. Um Veränderungen durch immunologisch bedingte Abstoßungsreaktionen auszuschließen, wird eine Autotransplantation durchgeführt.

2. ANATOMIE DES PANKREAS (SPEZIELL BEIM HUND)

Die Nomenklatur des Pankreas weicht beim Fleischfresser von der des Menschen ab. Beim Menschen bezeichnet man den dem Bogen der Pars cranialis duodeni anliegenden Teil als Processus uncinatus. Nach links geht das Caput in das Corpus und weiter in die Cauda pancreatis über. (22)

Beim Hund liegt der Corpus pancreatis der Pars cranialis duodeni an und über seinen Dorsalrand (Incisura pancreatis) zieht die Vena portae zur Leber hin. Im Gegensatz zum Lobus sinister, der fast frei liegt, ist der Lobus dexter der Pars descendens duodeni eng benachbart.

Das Pancreas des Hundes besitzt meist zwei Ausführungsgänge. Einmal den Ausführungsgang der ventralen Anlage, der als Ductus pancreaticus (Wirsungi) und den der dorsalen Anlage, der als Ductus pancreaticus accessorius (Santorini) bezeichnet wird. Letzterer ist beim Hund deutlich stärker ausgebildet als der Ductus pancreaticus. Auch münden beide Gänge, im Gegensatz zum Menschen, isoliert vom Ductus choledochus ins Duodenum.

Die Innervation des Pancreas erfolgt vegetativ über den Plexus pancreaticus (sympathisch) und den Truncus vagalis ventralis (parasymphatisch). (58)

Die Blutgefäßversorgung des Lobus dexter erfolgt einmal über die aus der Arteria gastroduodenalis entspringenden Arteria pancreaticoduodenalis cranialis und über die Arteria pancreaticoduodenalis caudalis, die aus der Arteria mesenterica cranialis abzweigt. Der venöse Abfluß erfolgt über die entsprechenden Venen in die Vena portae.

Die Gefäßversorgung des Lobus sinister erfolgt über die Arteria lienalis, von der meist ein, selten mehrere Äste als Pancreasarterien entspringen. Bei etwa 10 % der Hunde entspringt die Arteria pancreatica direkt aus dem Truncus coeliacus. (13, 21, 69) Der venöse Abfluß des Lobus sinister erfolgt normalerweise über die Vena pancreatica in die Vena lienalis. Nach FLORACK et al. (21) mündet aber bei etwa 12 % der Hunde die Vena pancreatica direkt in die Vena portae oder nahe am Zusammenfluß von Vena lienalis und Vena portae in die Vena lienalis.

Die Kenntnis dieser Gefäßanomalien ist wichtig im Hinblick auf die Transplantation, die durch sie erschwert bzw. unmöglich werden kann.

3. PHYSIOLOGIE DES PANKREAS

Exokrines Pankreas

Das Pankreas, eine rein seröse Drüse, sezerniert Verdauungsenzyme in den Dünndarm. Das Sekret enthält außerdem zur Neutralisierung des sauren Magensaftes reichlich Bikarbonationen (hydrokinetische Funktion). (16) Die Sekretion wird parasymphatisch über die Nn. vagi und über Hormone der Duodenalschleimhaut, Sekretin und Cholecystekinin-Pankreozymin stimuliert.

Folgende Enzyme werden sezerniert:

a) aktive Enzyme: (16, 28, 72)

Kohlenhydratspaltende Enzyme: Amylase, Maltase, Saccharase

Fettspaltende Enzyme: Lipase

Nucleinsäuren-spaltende Enzyme: Desoxyribonuclease,
Ribonuclease

b) inaktive Proenzyme: (16, 28, 72)

Proteolytische Enzyme: Trypsin, Chymotrypsin
Phospholipase A

Trypsinogen wird im Duodenum durch Enterokinase aktiviert. Trypsin aktiviert dann autokatalytisch Trypsinogen sowie alle anderen inaktiven pankreatischen Proenzyme. Zum Schutz vor Selbstverdauung werden im Pankreas gleichzeitig Proteinaseinhibitoren gebildet. (16)

Endokrines Pankreas

Die endokrinen Zellen des Pankreas liegen komplex als Langerhans'sche Inseln im umliegenden exokrinen Gewebe. Die Funk-

tion des endokrinen Pankreas ist die Regulierung des Kohlenhydratstoffwechsel.

A-Zellen: In den A-Zellen erfolgt die Synthese von Glucagon. Glucagon fördert in der Leber die Glykogenolyse, die Gluconeogenese und die Fettsäureoxidation und steigert somit den Blutglucosespiegel. (30, 65)

B-Zellen: In den B-Zellen wird Insulin gebildet. Insulin wirkt antagonistisch zu Glucagon: es erhöht die Glucosepermeabilität der Zellen und stimuliert den Glykogenaufbau in der Leber. (30, 65)

Die Regulation der Sekretion von Insulin und Glucagon erfolgt überwiegend durch den Blutzuckerspiegel. Die Insulinsekretion kann außerdem durch Sekretin, Gastrin, einige Aminosäuren (Lysin, Arginin, Leucin), einige Hormone (STH, ACTH, TSH) und über den N. vagus gesteigert werden. Adrenalin hemmt die Insulinfreisetzung. Die Glucagonsekretion kann außer durch Hypoglykämie durch Aminosäuren und niedrige Plasmakonzentrationen von freien Fettsäuren stimuliert werden.

D-Zellen: Das in den D-Zellen des Inselapparates gebildete Somatostatin hat ebenso wie Insulin eine blutzuckersenkende Wirkung. Es hemmt die Freisetzung von STH, TSH, Gastrin, Insulin und Glucagon. (30)

PP-Zellen: In diesen Zellen wird pankreatisches Polypeptid sezerniert.

Es werden weitere Inselzelltypen (C-, E-, F- und X-Zellen) im Pankreas beschrieben, deren Funktion jedoch weitgehend ungeklärt ist. (30)

4. ÜBERSICHT ÜBER NORMALWERTE DER WICHTIGSTEN ZU UNTERSUCHENDEN PARAMETER

- α Amylase Die α Amylase, ein Enzym der Kohlenhydratverdauung, ist nach Untersuchungen von LARGIADER (45) beim Hund nicht pankreasspezifisch. Es wird außer im Pankreas auch in Speicheldrüsen, Leber und Dünndarm gebildet. Die Normalwerte im Serum betragen beim Hund bis 1650 U/l. (37) Eine Erhöhung der Amylasewerte erfolgt bei akuter Pankreatitis, Pankreasnekrose, Niereninsuffizienz und möglicherweise bei Lebererkrankungen. (37)
- Lipase Lipase, ein Enzym der Fettverdauung, ist beim Hund pankreasspezifisch. Nur geringe Mengen werden in der Magenschleimhaut gebildet. Die Normalwerte im Serum betragen 0 - 300 U/l. (37) Eine Erhöhung der Lipasewerte tritt auf bei Pankreatitis und Pankreasnekrose.
- Urinamylase Durch Bestimmung der Urinamylase besteht die Möglichkeit der Kontrolle der exokrinen Drainage nach Transplantation mit Ductocystostomie. Normalerweise beträgt die Amylaseaktivität im Urin $1,0 \pm 0,2$ U/dl. (49)
- Glucose Nüchternblutzuckerwerte dienen als grobe Anhaltspunkte für das Erkennen eines möglicherweise nach der Transplantation auftretenden Diabetes. Die Normalwerte beim Hund betragen 55 - 100 mg/dl im Plasma. (37)

5. LITERATURÜBERSICHT ÜBER MÖGLICHKEITEN DER OPERATIVEN DIABETESTHERAPIE

5.1. Inseltransplantationen

Da bei der Pankreastransplantation erhebliche Probleme auftraten, entwickelte man Ende der sechziger Jahre die Methode der Inseltransplantation. (29) Durch gezielte Transplantation von isolierten Inselzellen versuchte man den Kohlenhydratstoffwechsel bei Diabetikern zu normalisieren. Im Vergleich zur Pankreastransplantation wird die Inseltransplantation vom Empfänger erheblich besser toleriert.

Isolierte Inselzellen oder fetales Pankreasgewebe werden in Leber, Milz, Nierenkapsel oder offen in die Bauchhöhle implantiert. (5, 64, 86) Ein wichtiges Problem ist die Isolierung der Inselzellen aus dem Pankreasgewebe. Die Anzahl der von einem Spender gewonnenen Inseln ist oft unzureichend, so daß mehrere Spender verwendet werden müssen. (31) Dazu kommt, daß die Inselzellen sehr empfindlich gegen Abstoßungsprozesse reagieren. Obwohl in Studien bei Versuchstieren (68) eine Stabilisierung der Nüchtern-Blutglucosewerte und eine Verbesserung der Glucosetoleranz nachgewiesen wurden, sind kaum Erfolge am Menschen erzielt worden. (46, 81) SUTHERLAND (76) beschreibt bis 1984 139 Inseltransplantationen am Menschen. Keiner der Empfänger war jedoch nach dem Eingriff insulinunabhängig.

5.2. Pankreastransplantation

Seit der ersten Pankreastransplantation am Menschen, die 1966 von KELLY et al. in Minnesota durchgeführt wurde (34),

haben technische Fortschritte eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit sowohl des Empfängers als auch des transplantierten Organs ermöglicht. Trotzdem bleibt die Anzahl der Pankreastretransplantationen und ihre Erfolgsquote erheblich hinter der der Nierentransplantation zurück. (12, 80) Eine Ursache stellt das ungelöste Problem der Immunsuppression dar. Trotz des Einsatzes neuer Pharmaka wie Cyclosporin A (52, 77) ist die Abstoßungsreaktion einer der wichtigsten limitierenden Faktoren der Pankreastretransplantation geblieben.

Bisher wurden, wegen des hohen Operationsrisikos, fast alle Pankreastretransplantationen an Diabetikern, die an Nephropathien im Endstadium litten, durchgeführt. (47) Bei diesen Patienten ist sowohl die Nierentransplantation als auch die chronische Hämodialyse mit hohen Mortalitätsraten belastet. (47) Wünschenswert jedoch wäre, die Transplantation zu einem früheren Zeitpunkt durchzuführen, wenn die Gefäßschäden noch keine lebensbedrohlichen Formen angenommen haben.

Pankreastretransplantate werden im allgemeinen bei Nierenspendern entnommen. Um die Zeit der warmen Ischämie des Transplantats möglichst kurz zu halten, verwendet man günstigerweise Organe von hirntoten Spendern mit bis zum Schluß intaktem Kreislauf. (47)

Auch zur Technik der Transplantation bestehen noch viele offene Fragen und unterschiedliche Meinungen. Einen Überblick über die verschiedenen Möglichkeiten der Pankreastretransplantation wird in Tabelle 1 wiedergegeben.

Bei den initialen Pankreastretransplantationen wurde meist als Transplantat das Gesamtorgan verwendet. Einer der ersten experimentellen Untersuchungen zur Pankreastretransplantation

Tab. 1: Techniken der Pankreastransplantation

VERWENDETES TRANSPLANTAT	a) gesamtes Pankreas - mit Duodenum (17, 44) - ohne Duodenum (3, 7, 48, 66) b) segmentale Transplantation (33, 54, 77)
GEFÄSSVERSORGUNG DES TRANSPLANTATS	a) arteriell (36, 78, 84) - arterio-venöse Fistel - Anastomose d. Milz- an Iliacalgefäße b) venöse Drainage in (6, 14, 20, 66, 67) - Vena portae - systemisch, unter initialer Umgehung der Leber
BEHANDLUNG DES EXOKRINEN ANTEILS	a) ohne Erhaltung der exokrinen Drainage - Ductusligatur (23, 32, 38, 51, 57, 85) - Ductusokklusion (19, 23, 39, 40, 57, 62) - offene Drainage in d. Bauchhöhle (8, 23, 40, 41, 51, 57, 74) b) mit Erhaltung d. exokrinen Drainage in: - Darm (3, 18, 23, 49, 51, 57, 75) - Ureter (24) - Magen (49, 51) - Harnblase (49, 50, 51)

wurde 1962 von DEJODE und HOWARD durchgeführt. (17) Er transplantierte das Pankreas zusammen mit dem Duodenum in eine subcutane Nische, und drainierte das Duodenum über eine cutane Fistel. LARGIADER et al. (44) verbesserten diese Technik und führten 1967 die erste erfolgreiche pancreatoduodenale Allotransplantation durch. Sie anastomosierten das Duodenum des Spenders mit der Roux-en-Y-Technik an das Jejunum des Empfängers. Diese Methode der pancreatoduodenalen Transplantation ist chirurgisch sehr aufwendig. Komplikationen wie Nekrosen, Torsionen und Perforationen des transplantierten Duodenums führten zu hohen Mortalitätsraten. Weitere Versuche des Pankreas als Gesamtorgan, aber ohne Duodenum zu transplantieren, wurden noch von anderen Autoren beschrieben. Es traten aber ebenfalls schwerwiegende postoperative Komplikationen auf. (3, 7, 48, 66)

Die heute meist angewandte Technik der Segmenttransplantation konnte einige dieser Probleme lösen. Untersuchungen ergaben, daß etwa 50 % der Gesamtmasse des Pankreas bei der Transplantation ausreichen, um eine normoglykämische Stoffwechsellage zu erhalten. (33, 54, 77)

Zur segmentalen Transplantation wird meist der Pankreaschwanz verwendet, da die Anzahl der Langerhans'schen Inseln hier größer ist als in Kopf oder Körper. (2, 56)

Die anfänglich sehr hohe Rate an postoperativen Thrombosen und hämorrhagischen Nekrosen des Transplantats konnte durch Verbesserung der Gefäßanastomosierung erheblich reduziert werden. Die Gefäßversorgung bei heterotoper Transplantation erfolgt heute meist über die Milzgefäße, da sie weitere Lumina besitzen als die aus ihr entspringenden Pankreasgefäße.

Die Blutdurchflußrate wird durch Anlagen einer A-V Fistel oder durch End-zu-Seit Anastomosierung der Milzgefäße an die Iliacalgefäße erhöht. (36, 78,84)

Der venöse Abfluß des Pankreas erfolgt physiologischerweise in die Pfortader. Ein Teil des im Pankreas gebildeten Insulins wird sofort in der Leber wieder abgebaut. Untersuchungen ergaben jedoch, daß bei systemischer Drainage und Denervierung des Transplantats zwar höhere Seruminsulinwerte im Vergleich zur portalen Drainage auftreten, die Veränderungen der Blutglucosewerte jedoch nur gering sind. (6, 14, 20, 66, 67)

Gegenwärtig stellt wohl die Behandlung der exokrinen Drüsensfunktion eines der wichtigsten Probleme der Pankreastransplantation dar. Ductusligatur (23, 32, 38, 85) und Ductusokklusion mit synthetischen Polymeren (19, 23, 39, 62) führen unweigerlich zu einer starken Fibrosierung und zum Untergang der exokrinen Drüsenzellen. (1, 9, 27) Die offene Ductusdrainage in die Bauchhöhle wird zwar problemlos toleriert, da die Pankreasenzyme nur im enteralen Milieu aktiviert werden. (8, 40, 41, 74) Der Ductus schließt sich aber wenige Tage nach dem operativen Eingriff und der Sekretstau führt ebenfalls zu einer Fibrosierung.

Die Diskussion um die Frage, ob diese Fibrosierung des exokrinen Anteils nicht auch langfristig die Funktion der Langerhans'schen Inselzellen beeinflußt, wird gegenwärtig noch geführt. ORLOFF et al. 1975 (60), KLEMPNAUER et al. 1984 (35) und SCHWILLE et al. (71) konnten zwischen Ductusligatur und -okklusion und erhaltener Ductusdrainage keine Unterschiede in Bezug auf die endokrine Funktion feststellen.

Die Erhaltung der exokrinen Drainage ist möglich durch die

Anastomosierung des Ductus pancreaticus in ein Hohlorgan. Die naheliegendste Möglichkeit, den Ductus an den Darm des Empfängers zu anastomosieren wurde mit den verschiedensten Techniken versucht (3, 18, 75). Aufgrund der Aktivierung der Pankreasenzyme im Dünndarmmilieu (Enterokinase) traten massive Wundheilungsstörungen auf. Diese schwerwiegenden Komplikationen wie Lecks der Darmanastomose und enterale Kontamination mit nachfolgender Peritonitis hatten hohe Mortalitätsraten zur Folge. GLIEDMANN et al. (24) benutzten mit gutem Erfolg den Ureter zur Drainage des exokrinen Anteils. Der Nachteil dieser Methode besteht darin, daß sie eine Nephrektomie erfordert.

In letzter Zeit wurden weitere Versuche unternommen, den Ductus in Magen, Dünndarm oder Harnblase zu drainieren. (49, 50, 51, 57) Da die Pankreasenzyme im Magen und Harnblase in inaktiver Form vorliegen, ist die Drainage in diese Organe mit weniger Risiko behaftet als bei Darmanastomosen. Einheitlich kamen diese Untersucher zu dem Ergebnis, daß bei erhaltener Drainage weniger postoperative Komplikationen und eine bessere endokrine Funktion des Transplantats zu erreichen sind.

6. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

6.1. Zielsetzung und Versuchsplan

In einem mehrere Teilbereiche umfassenden Projekt werden die Auswirkungen unterschiedlicher Ductusdrainage auf die Morphologie des Pankreas und den Kohlenhydratstoffwechsel bei verschiedenen operativen Manipulationen verglichen. Als Bewertungskriterien werden klinisches Allgemeinbefinden, Glucosetoleranztests und histologische Befunde herangezogen. Das Gesamtprojekt gliedert sich in folgende Teile: (Tab. 2)

Teil I: Vergleich unterschiedlicher Ductusdrainage am partiell ektomierten Pankreas (MEIER (53))

Bei den hier abgehandelten Gruppen wird entweder der linke oder rechte Pankreasanteil ektomiert, das Restpankreas verbleibt in situ. Die Ductusdrainage erfolgt in das Duodenum, offen in die Peritonealhöhle oder in den Magen. Allen Gruppen ist gemeinsam, daß der venöse Abfluß des Pankreas in die Vena portae erfolgt.

Teil II: Vergleich unterschiedlicher Ductusdrainage am autolog segmental heterotop transplantierten Pankreas

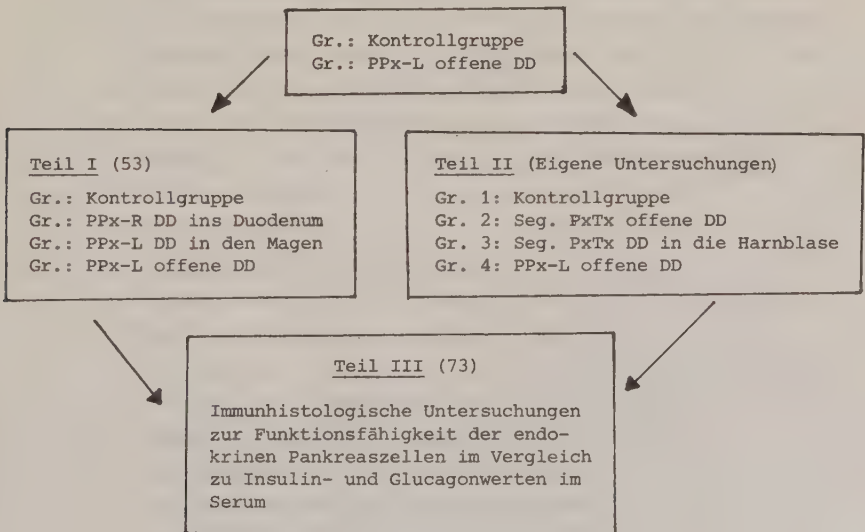
Dieser Teil des Gesamtprojektes wird in der hier vorliegenden Arbeit abgehandelt. Bei den beiden operierten Gruppen wird das linke Pankreassegment heterotop transplantiert und das Restpankreas ektomiert. Die Ductusdrainage erfolgt entweder offen in die Peritonealhöhle oder in die Harnblase. In

beiden Gruppen erfolgt der venöse Abfluß unter initialer Umgehung der Leber in den großen Kreislauf. Die beiden transplantierten Gruppen werden zusätzlich mit den Tieren mit linkem Pankreassegment in situ und offener peritonealer Drainage (PPx-L) aus Teil I verglichen.

Teil III: Immunhistologische Untersuchungen zur Funktionsfähigkeit der endokrinen Pankreaszellen im Vergleich zu Insulin- und Glucagonwerten im Serum
(STEUER (73))

Diese Untersuchungen werden vergleichend bei allen Gruppen aus Teil I und II des Gesamtprojekts durchgeführt.

Tab. 2: Übersicht des Gesamtprojekts



DD = Ductusdrainage

6.2. Material und Methodik

6.2.1. Versuchstiere

Für die Untersuchungen werden insgesamt 33 gemischtrassige Hunde beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 21 und 51 kg, durchschnittlich 29,3 kg ($\pm$ 7,9 kg SD) verwendet.

Die Unterbringung der Hunde erfolgt in 6 m² großen Einzelboxen, deren Wände und Böden mit Epoxiharz beschichtet sind. Die Temperatur in den Stallungen beträgt ca. 22 °C, die relative Luftfeuchtigkeit 50 - 70 % bei Zwangsbe- und -entlüftung. Die Beleuchtungsintensität steigt von 6.00 - 12.00 Uhr von 250 auf 500 Lux und fällt dann wieder bis um 18.00 Uhr auf 250 Lux ab. Danach folgen 12 Stunden Dunkelheit.

Die Fütterung besteht aus handelsüblichem Hundefertigfutter^{*}, aufgewertet mit gekochtem Frischfleisch und Wasser ad libitum. In den ersten beiden Tagen nach der Operation bekommen die Hunde ballaststofffreie Nahrung^{**} angeboten. Um den Mangel an eigenen Pankreasenzymen (alle operierten Versuchsgruppen) auszugleichen, werden bei jeder Fütterung etwa 6 g/Hund Pankreatin^{***} zugesetzt.

6.2.2. Gruppeneinteilung

Gruppe 1: Kontrollhunde (K)

6 gesunde, nicht operierte Hunde werden den Stoffwechsel-Tests unterzogen, um Vergleichswerte zu erhalten. Es werden jeweils ein intravenöser und ein oraler Glucosetoleranztest durchgeführt.

* Floxo; Milkivit Werke

** Fresubin; Fresenius

*** Pancreon^R; Kali Chemie

Gruppe 2: segmentale autologe Pankreastransplantation mit offener Ductusdrainage (Seg.PxTx)

Bei 7 Hunden wird der Pankreasschwanz entnommen und unter Anastomosierung der Milzgefäße an die Iliacalgefäße heterotop transplantiert, das Restpankreas wird ektomiert. Der venöse Abfluß erfolgt somit unter initialer Umgehung der Leber in den großen Kreislauf. Die Ductusdrainage erfolgt offen in die Bauchhöhle.

Gruppe 3: segmentale autologe Pankreastransplantation mit Ductocystostomie (Seg.PxTx-B)

Bei 10 Hunden wird der Pankreasschwanz entnommen und unter Anastomosierung der Milzgefäße an die Iliacalgefäße heterotop transplantiert, die Ductusdrainage erfolgt in die Harnblase. Auch in dieser Gruppe erfolgt die venöse Drainage unter initialer Umgehung der Leber in den großen Kreislauf.

Gruppe 4: partielle Pankreatektomie mit offener Ductusdrainage (PPx-L)

Bei 11 Hunden wird der rechtsseitige Pankreasanteil ektomiert, das verbliebene Restpankreas denerviert und die Ductusdrainage erfolgt offen in die Bauchhöhle. Im Gegensatz zu den vorher beschriebenen operierten Gruppen erfolgt der venöse Abfluß in die Pfortader.

Diese Gruppe wird von MEIER (53) im Teil I des Projekts schon ausgewertet, es ergeben sich aber interessante Aspekte im Vergleich mit den transplantierten Tieren, so daß sie in diese Arbeit nochmals aufgenommen wird.

6.3. Versuchsdurchführung

6.3.1. Präoperative Maßnahmen

Die Hunde werden vor dem operativen Eingriff einer kurzen klinischen Allgemeinuntersuchung unterzogen, in der durch Auskultation und Percussion Herz, Lunge und Kreislauf überprüft werden. Alle Tiere halten eine 24stündige Nahrungskarenz ein.

6.3.2. Anästhesie

Als Basisnarkose wird eine Neuroleptanalgesie gewählt. Zur Einleitung erhalten die Hunde als Bolusinjektion 1 mg/kg KGW L-Polamivet^{R*} und 1 mg/kg KGW Azetylpromazin^{**} i.v. Danach erfolgt die endotracheale Intubation. Zur Unterhaltung der Basisnarkose werden die Tiere während des Eingriffes über ein Inhalationsgerät mit einem Gemisch von Lachgas und Sauerstoff im Verhältnis 2 : 1 assistiert beatmet. Bei Bedarf wird die Anästhesie mit erneuten Bolusinjektionen von 4 mg/Hund L-Polamivet^{R*} und 4 mg/Hund Azetylpromazin^{**} vertieft. Die Herzfunktion wird über ein Elektrokardiogramm kontrolliert. Außerdem wird über einen Karotiskatheter der arterielle Druck mit einem elektronischen Druckaufnehmer gemessen und regelmäßige Blutgasanalysen durchgeführt. Die Tiere erhalten während der Operation als Dauertropfinfusion 500 ml Ringer-Laktat Lösung und Bikarbonat zum Ausgleich des base excess. Bei Auftreten von langandauernden und hochgradigen Tachykardien wird Pindolol^{***} in einer Dosierung von 0,02 mg/Hund i.v. als

* Polamivet^R; Hoechst

** Acepromazin^R; Albrecht

*** Visken^R; Sandoz

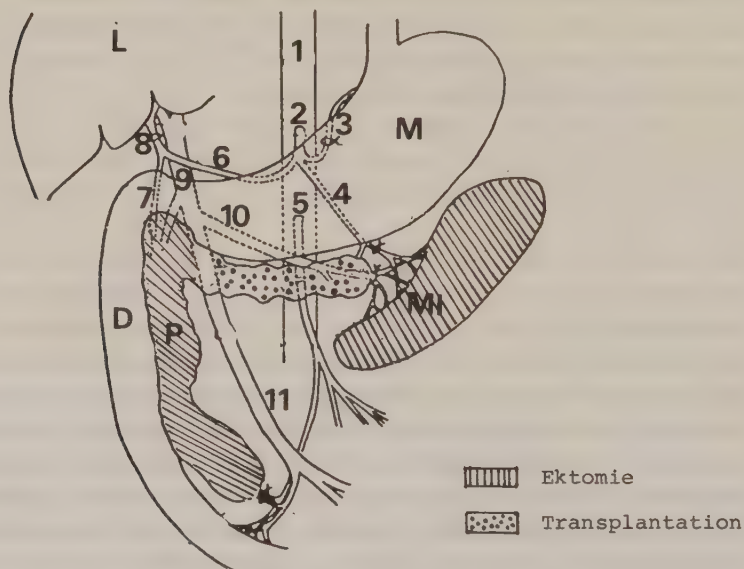
β -Blocker verwendet. Nach Beendigung der Operation werden die Hunde etwa 3 Minuten mit reinem Sauerstoff beatmet, um eine Lachgashypoxie zu verhindern. Um die Aufwachphase zu verkürzen, wird gelegentlich Naloxon^{****} nach Wirkung titriert, als Opiatantagonist eingesetzt.

6.3.3. Allgemeine Operationstechnik

Der Eingriff wird unter Einhaltung steriler Kautelen durchgeführt. Zu Beginn der Operation wird den Hunden jeweils ein Dauerkatheter in die A. carotis com. und die V. jugularis ext. gelegt. Danach erfolgt die Eröffnung des Abdomens durch mediane Laparotomie. Zur Freilegung des Operationsfeldes wird das große Netz nach cranial und die Dünndarmschlingen nach caudal abgedrängt. Die Milz wird aus der Bauchhöhle vorgelagert. Der Magen wird an der großen Kurvatur gefaßt und in ventro-cranialer Richtung verlagert, um eine bessere Darstellung des Pankreasschwanzes zu erreichen. Auf die Präparation des Pankreas wird bei der Beschreibung der speziellen Operationstechnik näher eingegangen (6.3.4.). Der Verschuß der Bauchhöhle erfolgt dreischichtig, bei der ersten fortlaufenden Naht werden Peritoneum, vordere und hintere Rectusfaszie gefaßt, bei der zweiten vordere Rectusfaszie und Subkutangewebe. Die Hautnaht erfolgt durch vertikale Rückstichnaht (4) mit Einzelheften.

**** Narcanti^R; Du Pont

Abb. 1: Oberbauchsitus und Blutgefäßversorgung des Pankreas
(Abb. modifiziert entnommen aus (6))



M = Magen L = Leber D = Dünndarm MI = Milz P = Pankreas

1. Aorta
2. Truncus coeliacus
3. A. gastrica sin.
4. A. lienalis → A. pancreatica
5. A. mesenterica cran. → A. pancreaticoduodenalis caud.
6. A. hepatica com.
7. A. gastroduodenalis → A. Pancreaticoduodenalis cran.
8. A. hepatica propria
9. Vena portae
10. V. lienalis
11. V. mesenterica cran.

6.3.4. Spezielle Operationstechnik

- a) Gruppe 2: segmentale autologe heterotopie Pankreas-
transplantation mit offener Ductusdrainage (Seg.PxTx)
(Abb. 1)

Nach Darstellung des Pankreas wie im Teil der allgemeinen Operationstechnik beschrieben, beginnt die Präparation des linken Lappens am Zusammenfluß zwischen Milz- und Portalvene. Zur besseren Darstellung des Truncus coeliacus werden die A. und V. gastrica sin. durchtrennt. Der Pankreasschwanz wird vorsichtig vom anhaftenden Mesenterialgewebe befreit und anschließend eine Splenektomie durchgeführt. Die A. lienalis wird im Bereich ihres Ursprunges am Truncus coeliacus, und die V. lienalis an der Mündung zur V. portae durchtrennt und die Excisionsstellen übernäht. Der linke Pankreasanteil wird dann im Bereich der Enge zwischen Körper und Schwanz abgesetzt. Anschließend erfolgt die Perfusion des Transplantats über die A. lienalis mit eisgekühlter heparinierter Ringer-Laktat Lösung. Danach werden die A. und V. lienalis in einer End-zu-Seit Anastomose mit 6-0 Vicrylnähten^{R*} an die rechte A. und V. iliaca, bei intraperitonealer Platzierung des Transplantats angeschlossen. Die Zeit der Trennung des Transplantats vom systemischen Kreislauf (Ischämie = kalte Perfusion + Reanastomosierung), beträgt etwa 1 Stunde. Die Drainage des Ductus pancreaticus erfolgt offen in die Bauchhöhle. Der verbliebene rechtsseitige Pankreasanteil wird vollständig ektomiert.

* Vicryl^R; Ethicon

- b) Gruppe 3: segmentale autologe heterotope Pankreas-
transplantation mit Ductocystostomie (Seg.PxTx-B)
(Abb. 2 - 3)

Die Präparation des Transplantats und die Technik der Gefäß-anastomosierung erfolgt in derselben Weise wie bei Gruppe 2 beschrieben. Die nach der Resektion entstandene Schnittfläche des Pankreastransplantats wird so plaziert, daß sie spannungslos dem proximalen Harnblasenrand anliegt. Der Ductus pancreaticus wird skelettiert und mit zwei 6-0 Vicrylfäden^{R*} fixiert. Mit einem Elektrocauter wird eine kleine Öffnung in die Blasenwand geschnitten, und der Ductus wird mit Hilfe der Haltefäden in das Harnblasenlumen eingezogen. Das unmittelbar an den Ductus angrenzende Pankreasgewebe wird mit einer fortlaufenden zweischichtigen Naht (6-0 Vicryl^R)* an die Mucosa der Blasenwand adaptiert. Anschließend wird um die Anastomosenstelle das Pankreasgewebe mit 5-0 Fäden (Mirafil^R)** mit der Serosa der Blasenwand vernäht. Nach Abschluß der Ductocystostomie erfolgt wiederum die totale Ektomie des verbliebenen Restpankreas.

* Vicryl^R; Ethicon

** Mirafil^R; Braun

Abb. 2: Technik der Ductocystostomie (Abb. entnommen aus (15))

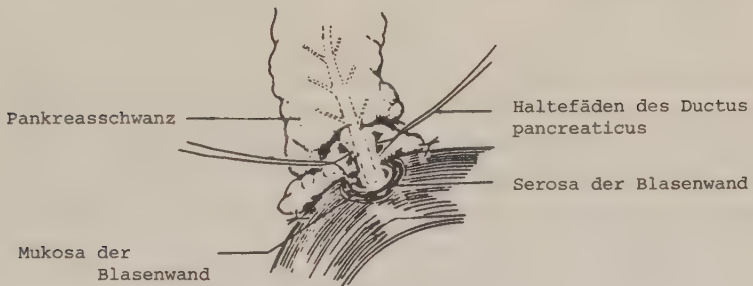
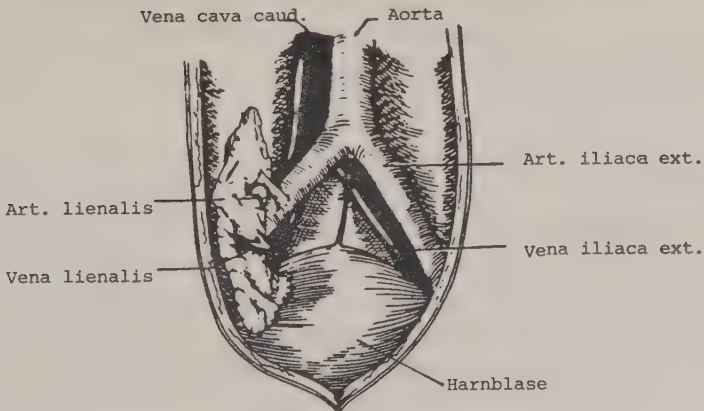


Abb. 3: Intraperitoneale Platzierung des Pankreassegments bei Transplantation mit Ductocystostomie (Abb. entnommen aus (15))



c) Gruppe 4: partielle Pankreatektomie mit offener Ductusdrainage (PPx-L)

Nach Darstellung des Truncus coeliacus erfolgt die Denervierung des Lobus sinister des Pankreas entlang der Blutgefäße. Der Lobus dexter wird ektomiert, dabei werden die pancreaticoduodenalen Gefäße ligiert. Der Hauptausführungsgang wird auf der duodenalen Seite, der akzessorische Ausführungsgang beidseitig ligiert. Die Ductusdrainage erfolgt offen in die Peritonealhöhle.

6.3.5. Postoperative Therapie

Alle Hunde werden bis zum 6. postoperativen Tag mit dem Breitbandantibiotikum Tardomyocel^{R*} versorgt (alle 2 Tage 0,1 ml/kg KGW i.m.). Als Analgetikum wird Metamizol^{**} in einer Dosierung von 50 mg/kg KGW verwendet. Ab dem 1. postoperativen Tag wird den Hunden Wasser ad libitum und flüssige ballaststofffreie Nahrung (Fresubin^{***}) angeboten. Ab dem 2. postoperativen Tag werden sie regulär gefüttert.

6.3.6. Allgemeine Untersuchungen (Tab. 4)

Alle Tiere werden in den ersten beiden Wochen nach dem operativen Eingriff täglich einer klinischen Allgemeinuntersuchung unterzogen und die Ergebnisse protokolliert. Dabei werden Herz, Lunge, Kreislauf, Ausscheidung und Futteraufnahme kontrolliert, sowie eine Wundinspektion durchgeführt.

* Tardomyocel comp.^R; Bayer

** Novalgin^R; Hoechst

*** Fresubin^R; Fresenius

6.3.6.1. Laboruntersuchungen (N = Normalwerte)

Prä- und postoperativ und 24 Stunden p. Op. werden Nüchternblutproben entnommen und folgende Parameter untersucht:

Elektrolyte	Chlorid (N: 96 - 113 mval/l) (37)
	Natrium (N: 140 - 155 mmol/l) (37)
	Kalium (N: 3,5 - 5,1 mmol/l) (37)
Leberenzyme	Alkalische Phosphatase (N: bis 190 U/l) (37)
	Glutamat-Oxalat-Transaminase (N: bis 40 U/l) (37)
	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (N: bis 50 U/l) (37)
Nierenwerte	Harnstoff (N: 20 - 50 mg/dl) (37)
	Kreatinin (N: bis 1,6 mg/dl) (37)
Gesamtprotein	(N: 5,5 - 7,5 g/dl) (37)
Serumamylase	(N: bis 1650 U/l) (37)
Serumlipase	(N: 0 - 300 U/l) (37)
Blutglucose	(N: 55 - 100 mg/dl) (37)
Insulin	(N: 40 - 65 μ IE/ml (25, 37)
Glucagon	(N: 100 - 200 pg/ml beim Menschen)* (29, 30)

Danach werden 2 Wochen lang täglich und danach bis Beendigung des Versuchszeitraumes 2 mal wöchentlich Blutproben entnommen. Dabei wird nur noch Blut für folgende Parameter entnommen:

Serumamylase und -lipase

Blutglucose

Seruminsulin und -glucagon (73)

* Für den Hund keine Normalwerte verfügbar

In der Gruppe 3 (Seg. PxTx-Ductocystostomie) werden zusätzlich einmal wöchentlich Amylasebestimmungen im Urin durchgeführt.

Alle Laboruntersuchungen, außer der Glucosebestimmung, erfolgen entsprechend den Standard-Labortechniken in einem Zentrallabor.*

6.3.6.2. Probensammlung

Die Blutentnahmen außerhalb der Belastungstests erfolgen durch Punktion der Vena cephalica antebrachii. Die jeweils erforderlichen Blutmengen und Vorlagen sind der Tab. 3 zu entnehmen. Die Blutproben für die Glucose-, Glucagon und Insulinbestimmung werden unmittelbar nach der Abnahme mit Eis gekühlt und bei 3000 U/min 10 Minuten in einer Kühlzentrifuge zentrifugiert, abpipettiert und bei -20 °C bis zur Bestimmung eingefroren. Die Proben für die Amylase- und Lipasebestimmung werden am Tag der Abnahme im Zentrallabor untersucht.

Bei der Gruppe 3 (Seg. PxTx-B) werden zur Kontrolle der exokrinen Pankreasdrainage regelmäßig 1 x wöchentlich Amylasebestimmungen im Urin durchgeführt. Die Hunde werden entweder zur Urinabnahme katheterisiert, oder der Mittelstrahlurin bei spontaner Blasenentleerung aufgefangen.

* An dieser Stelle möchte ich mich beim Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie der TU München (Direktor: Prof. Dr. A. Oberndorfer) für die Durchführung der Laboruntersuchungen bedanken.

Tab. 3: Benötigte Vorlagen und Blutmengen für die jeweiligen Bestimmungen

Insulin	8 ml Nüchtern-Blut in ein mit 10 mg EDTA-Na ₂
Glucagon	als Antikoagulans und 0,8 ml Aprotinin* (5000 K.I.E. Aprotinin*/ml in Aqua dest.) be- schicktes und in Eis gekühltes Zentrifugen- röhrchen geben.
Glucose	200 µl Nüchtern-Blut in ein mit 1 ml Uranyl- acetat (1,6 %) als Enteiweißungsmittel be- schicktes Zentrifugenröhrchen geben. Mit Aus- nahme der GTT werden Doppelbestimmungen durch- geführt.
Blutstatus (bzw. Amylase u. Lipase)	10 ml Nüchtern-Blut in ein Röhrchen geben
Amylase im Urin	10 ml Urin in ein Röhrchen geben

* Trasylol^R; Bayer, Leverkusen

6.3.7. Intravenöser Glucosetoleranztest (i.v. GTT) (Tab. 4)

Intravenöse Glucosetoleranztests werden generell 2,4 und 12 Wochen nach der Operation durchgeführt. Den Hunden wird vor Beginn des Tests ein Dauerkatheter in die Vena saphena lateralis plaziert, über den die Blutentnahmen während des Tests erfolgen. Als Kontrollwerte werden vor der Glucoseapplikation Proben für die Bestimmung von Blutglucose, Seruminsulin, -glucagon, -lipase und -amylase entnommen. Danach erfolgt die Injektion von 0,5 g/kg KGW Glucose im Bolus als 50 %ige Lösung in die Vena cephalica antebrachii. Die Blutentnahmen für die Insulin, Glucagon und Glucosebestimmung (ca. 8,5 ml Blut/Entnahme) erfolgen jeweils 1, 3, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten post injectionem. Nach jeder Blutentnahme wird der Katheter mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült, eine Heparinsierung ist nicht erforderlich. Dieses Testverfahren wird von den Hunden ohne Sedation problemlos toleriert. Die benötigten Blutmengen und Vorlagen für die einzelnen Bestimmungen werden in Tabelle 3 wiedergegeben.

Um die unterschiedliche Glucoseutilisation zwischen den verschiedenen Gruppen darzustellen, benutzt man den k-Wert. (55) Er gibt den prozentualen Abfall der Blutglucose pro Minute nach Glucoseinjektion an. Mathematisch gesehen ist der k-Wert eine Logarithmusfunktion, die für einen definierten Zeitraum (1 Minute - 30 Minuten) berechnet wird. Der k-Wert kann, wegen des andersartigen Kurvenverlaufes, nicht für den oralen Glucosetoleranztest errechnet werden.

6.3.8. Oraler Glucosetoleranztest (oraler GTT) (Tab. 4)

Orale Glucosetoleranztests werden 8 Wochen nach dem operativen Eingriff durchgeführt. Wie beim intravenösen Glucosetoleranztest wird den Tieren ein Katheter in die Vena saphena lateralis plaziert und die Kontrollwerte entnommen. Anschließend erfolgt die orale Applikation von 1,5 g/kg KGW Glucose in 50 %iger Lösung mittels einer Spritze. Die Blutentnahmen erfolgen 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten nach Glucoseapplikation. Auch dieses Verfahren erfordert keine Sedation der Hunde, die untersuchten Parameter entsprechen denen des intravenösen Belastungstests (i.v. GTT).

6.3.9. Euthanasie, Sektion und histologische Probeentnahme (Tab. 4)

12 Wochen nach der Operation werden die Hunde mit einer Überdosis Pentobarbital* euthanasiert. Es erfolgt eine Sektion, bei der das Abdomen und speziell die unmittelbare Umgebung des Pankreas makroskopisch beurteilt wird. Das Pankreas wird entnommen und Größe, Farbe, Konsistenz, Gefäßzustand und der Ductus pancreaticus beurteilt. Die Befunde werden in einem Sektionsprotokoll und mit Photodokumentation festgehalten. Nach Abspülen des Pankreas mit Ringer-Laktat Lösung erfolgt die histologische Probeentnahme. Aus verschiedenen Bezirken werden entnommen: für die Lichtmikroskopie und die Rasterelektronenmikroskopie etwa 1 x 2 cm große Proben, für die Transmissionselektronenmikroskopie etwa 1 x 2 mm große Proben.

* Narcoren^R; IFFA Merieux

Tab. 4: Durchgeführte Untersuchungen

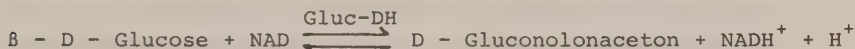
Zeit	Blutentnahme	Glucosetoleranztests	untersuchte Parameter
$d_0 = OP$	Vorwert Nachwert	./.	Glucose (Insulin, Glucagon (73)) vollständiger Blutstatus
d_1	1malig	./.	" "
$d_2 - d_{14}$	1 mal/d	./.	Glucose (Insulin, Glucagon (73)) Amylase, Lipase
d_{14}	0, 1, 3, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180 min	1. GTT IV	" "
4. Wo	"	2. GTT IV	" "
8. Wo	0, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180 min	3. GTT 0	" "
12. Wo	0, 1, 3, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180 min	4. GTT IV	" "

Zusätzlich werden bei Gruppe 3 (Seg.PxTx-B) 1 x wöchentlich die Urinamylase-Bestimmungen durchgeführt

6.4. Untersuchungsmethoden

6.4.1. Technik der Glucosebestimmung

Die Plasma-Glucose wird enzymatisch mit dem Glucose-Dehydrogenase Test* bestimmt. Glucose-Dehydrogenase katalysiert die Oxidation von Glucose nach folgender Gleichung:



Durch Zusatz von Mutarotase (Aldose-1-Epimerase) wird dieser Reaktionsverlauf beschleunigt. Die Menge des gebildeten $\text{NADH}^+ + \text{H}^+$ ist der Glucosekonzentration proportional (Glucose-Konzentration $\text{mg/dl} = E_A \cdot 632$), und wird photometrisch bei der Wellenlänge 365 nm gemessen. Als Probematerial dient Vollblut, welches unmittelbar nach der Blutabnahme mit Uranylacetat (1,6 %ig) enteiweißt und zentrifugiert wird (Tab. 3). Zur Qualitätskontrolle des Gluc-DH-Tests wird Lab-trol^{R**} als Standardlösung verwendet.

6.4.2. Histologische Untersuchungen

Biopsien von Pankreata werden während des operativen Eingriffs und generell bei allen Hunden während der Sektion entnommen.

Für die lichtmikroskopischen Untersuchungen wird das Gewebe in 6 %igem Formalin fixiert. Nach der Einbettung in Paraffin werden 5 µm dicke Schnitte angefertigt und mit Hämalaun-

* Merck Diagnostica, Best. Nr. 14055

** Merz Dade, Cat. No 160283

Eosin, einer LADEWIG-Färbung (42) und einer Trichromfärbung nach MASSON-GOLDNER gefärbt. (26)

Für die Transmissionselektronenmikroskopie werden die Gewebeproben in 6,25 %igem Glutaraldehyd 2 Stunden vorfixiert, dann mit einer 0,2 molaren gepufferten D(+) Saccharoselösung (nach SÖRENSEN) gespült. Anschließend erfolgt eine erneute 2stündige Fixierung mit 2 %igem Osmium-Tetroxid, das mit 0,2 molarer gepufferter D(+) Saccharoselösung ausgespült wird. Nach Dehydratation in einer aufsteigenden Acetonreihe wird das Gewebe 1 Stunde in einem Aceton/Epon 812 Gemisch, anschließend 1 Stunde in Epon 812 pur eingebettet. Die Gewebestückchen werden in eine Gelatine kapsel gebracht, die mit Epon 812 aufgefüllt wird, und 2 - 4 Tage bei 60 °C auspolymerisiert. Für eine lichtmikroskopische Vorselektion werden Sektionen von 1 µm auf Objektträger aufgezogen und mit Azur II-Farblösung gefärbt. Davon werden Ausschnitte von 300 - 600 Å Größe auf ein Kupfernetz aufgezogen und mit 2 %igem Uranyl-Acetat und Bleicitrat gefärbt, die an einem Elektronenmikroskop befundet und fotografiert werden. (79)

Für die Rasterelektronenmikroskopie werden die Gewebeproben unmittelbar nach der Entnahme mit Ringer-Laktat Lösung abgespült. Anschließend erfolgt eine 24stündige Fixation in einem Gemisch aus Puffer (Natriumhydrogenphosphat + Natriumhydroxyd^{*}) und Glutaraldehyd 25 %ig im Verhältnis von 24 : 1. Die Gewebestückchen werden auf etwa 0,5 x 1 x 1 cm zurechtgeschnitten, über eine aufsteigende Alkoholreihe entwässert und 3 Stunden mit CO₂ getrocknet. Danach werden die Proben mit Leitsilber auf kleine Tellerchen aufgeklebt und 6 x 3 Minuten in der Ionisationskammer mit Gold bedampft. Die Schicht-

* Merck; Bestell-Nr. 6346

dicke des aufgedampften Goldes beträgt etwa 100 - 500 Å.
Die Auswertung der Präparate erfolgt an einem Rasterelektronenmikroskop (Fa. ASM Lights).

6.4.3. Statistische Berechnung

Die Meß- bzw. Rechenergebnisse werden als Mittelwerte ($\bar{x}$) mit Standardfehler des Mittelwertes ($\pm \text{sem}$) wiedergegeben. Die Signifikanz wird nach einer Varianzanalyse mit Hilfe des Friedmann-Tests und mit dem Test nach Wilcoxon und Wilcoxon auf dem $p \leq 0,05$ Niveau überprüft. (11)

7. ERGEBNISSE

7.1. Klinik und Sektionsbefunde

Gr. 2: Seg. PxTx (linkes Pankreassegment transplantiert, peritoneale Drainage)

Von 7 operierten Hunden muß einer vor Versuchsende euthanasiert werden. Dies ist der einzige Hund, bei dem das Pankreastransplantat retroperitoneal platziert worden ist. Die Sektion 2 Wochen post operationem ergibt einen retroperitonealen Abszeß und eitrige Nekrose der ventralen Bauchwand.

Die übrigen 6 Hunde erholen sich nach anfänglichem Erbrechen und Mattigkeit zwischen dem 2. und 4. postoperativen Tag und bedürfen keiner weiteren Behandlung.

Bei der Sektion nach 3 Monaten ist das Pankreassegment bei allen Hunden auf etwa 1/3 der ursprünglichen Größe geschrumpft. Der Ductus pancreaticus ist, außer bei einem Hund mit offenem Ductus, an seinem freien Ende verdickt und fibrotisch verschlossen. Die Umgebung der Transplantate zeigt keine Veränderungen.

Gr. 3: Seg. PxTx-B (linkes Pankreassegment transplantiert, Ductocystostomie)

Insgesamt werden 10 Hunde operiert, davon kommen 7 Hunde vor Abschluß der Versuchszeit ad exitum oder müssen euthanasiert werden. Die Todesursachen im einzelnen sind folgende:

Hund 68; 69: Die Hunde werden nach dem 4. bzw. 7. postoperativen Tag euthanasiert. Sektionsbefund: Thrombosen im venösen Schenkel des Transplantats.

Hund 53: Der Hund stirbt am 1. postoperativen Tag. Bei der Sektion finden sich massive Blutungen in die Bauchhöhle nach Dehiszenz einer Gefäßanastomose.

Hund 62: Trotz zweimaliger Wundrevision erneute Nahtdehiszenz mit starker Exsudation aus dem gesamten Wundgebiet. Euthanasie am 8. postoperativen Tag. Bei der Sektion wird ein perforierendes Ulcus duodeni und eine nekrotisierende Pankreatitis diagnostiziert.

Hund 63; 67: Diese Hunde werden am 8. bzw. 6. postoperativen Tag wegen sehr schlechtem Allgemeinbefinden und massiven Ikterus euthanasiert. Die Sektion ergibt eine hämorrhagisch nekrotisierende Pankreatitis und bei Hund 63 einen durch Verklebungen stenosierten und stark gestauten Gallengang.

Hund 66: Euthanasie am 6. postoperativen Tag wegen schlechtem Allgemeinbefinden und starker Exsudation aus dem Wundgebiet. Sektionsbefund: eitrig abzedierende Pankreatitis.

3 Hunde können über den gesamten Versuchszeitraum beobachtet werden. Sie erholen sich zwischen dem 2. und 3. postoperativen Tag sehr schnell von dem operativen Eingriff.

Bei der Sektion nach 3 Monaten sind die Pankreassegmente noch sehr gut erhalten, die Anastomose zwischen Ductus pancreaticus und Harnblase ist intakt. Der Ductus erscheint durchgängig. Das Blasenepithel zeigt um die Anastomosestelle leichte Verfärbungen und ist sonst unverändert.

Gr. 4: PPx-L (linkes Pankreassegment in situ, offene peritoneale Drainage)

Insgesamt werden 11 Hunde operiert, davon kommen 7 Hunde vor Ablauf des Versuchszeitraumes ad exitum oder müssen euthanasiert werden. Die Todesursachen im einzelnen sind folgende:

Hund 40: Exitus durch intraoperatives Herzversagen.

Hund 37: Exitus am 1. postoperativen Tag durch Herzversagen. Die Sektion ergibt Linksherzhypertrophie mit Mitralisklerose und Thromben im linken Ventrikel.

Hund 39: Der Hund beißt sich den zentralen Carotiskatheder durch und verblutet.

Hund 45: Exitus am 1. postoperativen Tag durch Kreislaufversagen. Die Sektion ergibt das Bild einer akuten Pankreatitis mit Pankreasödem, hämorrhagischen Nekrosen im Bereich des großen Netzes und am Magen, Aszites und kalkspritzerartigen Fettgewebnekrosen.

Hund 46: Euthanasie 2 Wochen post operationem wegen schlechtem Allgemeinbefinden. Bei der Sektion wird eine Pankreaspseudocyste diagnostiziert, die den Magenausgang komprimiert.

Hund 42: Wird 2 Wochen post operationem wegen massiver Peritonitis, Pankreatitis und eitriger Wundinfektion euthanasiert.

Hund 38: Wird nach 2 Monaten aufgrund einer nekrotisierenden Bißverletzung an einem Vorderlauf euthanasiert. Das Pankreas ist bei der Sektion auf etwa 1/4 der ursprünglichen Größe geschrumpft und stark mit seiner Umgebung verklebt.

Die 4 übrigen Hunde werden über den gesamten Versuchszeitraum beobachtet. Sie zeigen einheitlich im postoperativen Verlauf Störungen des Allgemeinbefindens wie Erbrechen, Durchfall, Fieber, schlechte Futteraufnahme. Etwa ab dem 5. postoperativen Tag tritt eine langsame Besserung des Allgemeinbefindens ein.

Bei der Sektion nach 3 Monaten zeigt sich bei allen Hunden eine starke Fibrose des Transplantats, daß etwa auf 1/3 bis 1/4 der ursprünglichen Größe schrumpft. Außerdem bestehen Verklebungen bzw. Verwachsungen des Pankreas mit seiner unmittelbaren Umgebung.

Tab. 5: Komplikationen im Vergleich zur Überlebenszeit (Tage)

Komplikationen	Seg.PxTx offene DD d	Seg.PxTx Ductocystostomie d	PPx-L offene DD d
Infektion, Abszesse	24;	(8); (6);	(14);
Pseudocyste			14;
Transplantat- thrombosen		4; 7;	
nekrotisierende Pankreatitis		8; 6; 8; 6;	1; 14;
technische Fehler		1;	
OP unabhängige Komplikationen			0; 1; 3; 60;
Gesamt	n = 1	n = 7	n = 7

() = Doppelnennungen

DD = Ductusdrainage

7.2 Laborwerte

Auf die Beschreibung und Darstellung der Serumamylase, -lipase und der Blutglucosewerte ab dem 15. Tag bis Versuchsende und der übrigen untersuchten Blutparameter wird verzichtet, da sie im Normalbereich liegen. Sie ergeben in Bezug auf die hier interessierende Fragestellung keine zusätzlichen Informationen.

Die Auswertung der Insulin- und Glucagonwerte erfolgt für alle operierten Gruppen im Teil III des Gesamtprojekts als Vergleich zu immunhistologischen Bestimmungsmethoden (73).

Gruppe 1: Kontrollgruppe

Gruppe 2: Seg. PxTx (linkes Pankreassegment transplantiert, offene peritoneale Ductusdrainage)

Gruppe 3: Seg. PxTx-B (linkes Pankreassegment transplantiert, Ductocystostomie)

Gruppe 4: PPx-L (linkes Pankreassegment in situ, offene peritoneale Drainage)

7.2.1. Serumamylase

Op-Tag bis 14. Tag (Abb. 4, Tab. 7)

In der Gruppe 2 erreichen die Amylasespiegel am 4. postoperativen Tag mit $1496,2 \pm 207,3$ U/l ihr Maximum und fallen dann kontinuierlich bis zum 14. Tag p. Op. wieder ab. In der Gruppe 3 werden am 2. postoperativen Tag Maximalwerte mit $1402,2 \pm 101,4$ U/l erreicht. Bis zum 11. postoperativen Tag sind die Amylasewerte in dieser Gruppe am niedrigsten. Der Peak am 12. Tag p. Op. wird durch einen Hund mit einem Amylasewert von 6541 U/l verursacht. Dieser Hund liegt jedoch schon am folgenden Tag wieder im Normalbereich. (siehe auch 7.2.2.)

In der Gruppe 4 treten die höchsten Amylasewerte auf. Sie erreichen am 5. postoperativen Tag Spitzenwerte von $2181,8 \pm 453,9$ U/l und fallen bis zum 14. Tag nur langsam wieder ab.

Der Unterschied der Serumamylasewerte am 4. und 5. Tag p. Op. ist signifikant ($p \leq 0,05$) zwischen Gruppe 3 und 4.

7.2.2. Serumlipase

Op-Tag bis 14. Tag (Abb. 5, Tab. 8)

Die Serumlipasewerte der Gruppe 2 erreichen ihr Maximum am 3. postoperativen Tag ($10688,2 \pm 3322,5$ U/l), sie fallen bis Ende der 2. Woche langsam wieder ab ohne jedoch Ausgangswerte zu erreichen. In dem abfallenden Schenkel der Kurve tritt intermittierend am 5., 8. und 13. postoperativen Tag ein erneuter Anstieg des Lipasespiegels auf.

Die Gruppe 3 erreicht am 3. postoperativen Tag Maximalwerte von $5764,5 \pm 1575,4$ U/l, fällt dann sehr schnell ab und kehrt am 7. Tag in den Ausgangsbereich zurück. Am 12. Tag verursacht ein einziger Hund (siehe auch 7.2.1.) mit einem Lipasespiegel von $27591,0$ U/l den steilen Anstieg der Kurve. Dieser Hund weist jedoch schon am folgenden Tag wieder Normalwerte auf.

Der Verlauf der Serumlipasewerte der Gruppe 4 ist ähnlich wie in Gruppe 2. Sie erreicht am 5. Tag p. Op. Maximalwerte von $9803,7 \pm 4482,8$ U/l. Die Werte fallen langsam wieder ab und erreichen am 14. postoperativen Tag den Level der Ausgangswerte.

Der Unterschied der Serumlipasewerte ist signifikant ($p \leq 0,05$) zwischen Gruppe 2 und 3 am 4., 8. und 9. Tag p. Op. und zwischen Gruppe 3 und 4 bei den Nachwerten.

7.2.3. Blutglucose

Op-Tag bis 14. Tag (Abb. 6, Tab. 9)

Bei allen operierten Gruppen kann unmittelbar nach der Operation ein Anstieg des Glucosespiegels beobachtet werden.

(Gruppe 2: $106,5 \pm 14,8$ mg/dl; Gruppe 3: $140,2 \pm 32,2$ mg/dl; Gruppe 4: $111,7 \pm 13,1$ mg/dl).

Aber schon am 1. postoperativen Tag erfolgt eine Annäherung an Normalwerte. Bei der Gruppe 2 schwanken die Werte in den ersten beiden Wochen zwischen $78,5 \pm 8,0$ mg/dl und $97,0 \pm 4,7$ mg/dl.

In der Gruppe 3 liegen die Werte etwas höher, zwischen $81,9 \pm 13,6$ mg/dl und $127,0 \pm 20,3$ mg/dl. Der Peak in der Kurve am 13. Tag wird durch zwei Hunde verursacht, die einen Wert von 228 mg/dl bzw. 168 mg/dl aufweisen. Einer dieser beiden Hunde hatte am vorausgegangenen Tag sehr hohe Amylase- und Lipasewerte. Beide Hunde kehren aber am 14. Tag in normoglykämische Bereiche zurück.

In der Gruppe 4 schwanken die Werte in den ersten beiden Wochen zwischen $76,7 \pm 4,8$ mg/dl und $116,3 \pm 13,1$ mg/dl.

7.2.4. Urinamylase Gruppe 3 (Seg. PxTx-Ductocystostomie)

Op-Tag bis Versuchsende (Tab. 6)

Die Hunde, bei denen eine Transplantation mit Ductocystostomie durchgeführt wird, weisen gegenüber den Kontrolltieren eine 120 - 3700fache Erhöhung der Amylaseaktivität im Urin auf. Die Einzelergebnisse werden in Tabelle 6 wiedergegeben.

Tab. 6: Urinamylase;

Op-Tag bis 3 Monate p. Op.

Hund Nr.	Amylase (U/l) $\bar{x} \pm \text{SEM}$ im Urin		
Kontroll- hunde n = 6	5		
60	582,0 $\pm$	379,0;	SW: 314 - 850
63	971,7 $\pm$	876,0;	SW: 260 - 1950
62	5247,0 $\pm$	2550,0;	SW: 3444 - 7050
61	18526,0 $\pm$	21129,0;	SW: 2040 - 43800
58	1867,0 $\pm$	1154,0;	SW: 426 - 2820

Abb 4 SERUM AMYLASE

OP → d 14

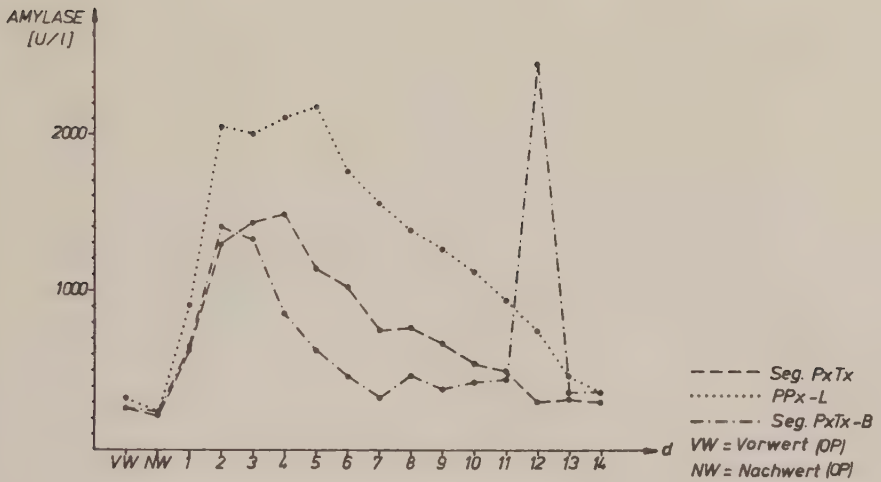
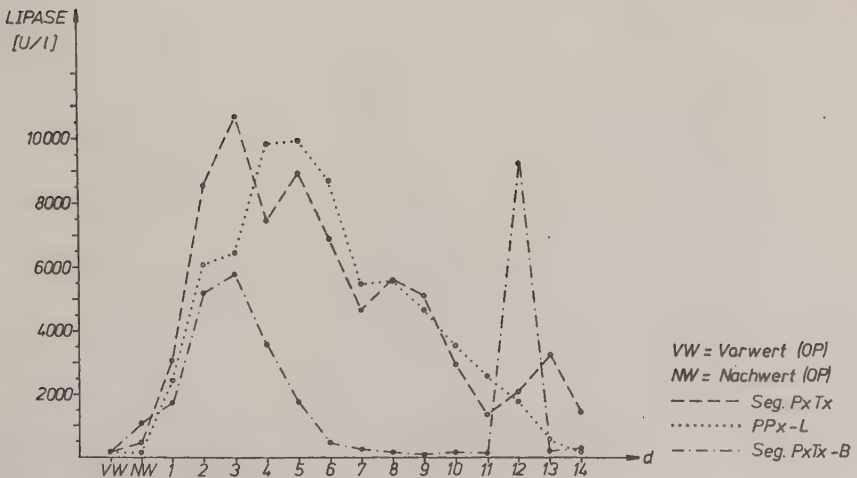


Abb 5 SERUM LIPASE

OP → d 14



Tab. 7: Serumamylase (U/l) Op bis d 14

$\bar{x} \pm \text{SEM}$

d	Gr. 2: Seg. PkTx	n	p $\leq$ 0,05	Gr. 3: Seg. PkTx-B	n	p $\leq$ 0,05	Gr. 4: PPx-L	n	p $\leq$ 0,05
VW (OP)	270,8 $\pm$ 19,5	6		269,7 $\pm$ 32,9	6		313,5 $\pm$ 32,6	6	
NW (OP)	238,5 $\pm$ 17,4	6		247,0 $\pm$ 15,8	6		244,8 $\pm$ 19,3	6	
1.	635,3 $\pm$ 86,1	6		652,2 $\pm$ 104,4	6		905,3 $\pm$ 103,7	6	
2.	1289,8 $\pm$ 251,4	6		1402,2 $\pm$ 198,0	6		2049,2 $\pm$ 220,1	6	
3.	1435,0 $\pm$ 208,1	6		1318,3 $\pm$ 166,2	6		2000,7 $\pm$ 206,4	6	
4.	1496,7 $\pm$ 207,3	6		863,7 $\pm$ 135,1	6		2113,0 $\pm$ 328,3	6	
5.	1125,3 $\pm$ 257,8	6		619,0 $\pm$ 149,0	6		2181,8 $\pm$ 453,9	6	
6.	1032,8 $\pm$ 209,4	6		466,2 $\pm$ 106,0	6		1769,7 $\pm$ 481,5	6	
7.	760,3 $\pm$ 180,3	6		336,4 $\pm$ 62,9	5		1562,7 $\pm$ 423,8	6	
8.	776,5 $\pm$ 132,2	6		471,3 $\pm$ 41,4	4		1398,3 $\pm$ 345,1	6	
9.	678,2 $\pm$ 110,5	6		391,3 $\pm$ 74,9	3		1270,3 $\pm$ 386,9	6	
10.	547,7 $\pm$ 68,3	6		434,7 $\pm$ 51,2	3		1129,5 $\pm$ 373,3	6	
11.	502,0 $\pm$ 102,2	6		445,0 $\pm$ 43,2	3		944,3 $\pm$ 334,9	6	
12.	308,2 $\pm$ 16,5	6		2467,0 $\pm$ 2037,0	3		756,5 $\pm$ 180,9	6	
13.	325,7 $\pm$ 29,3	6		366,0 $\pm$ 67,7	3		472,2 $\pm$ 48,1	6	
14.	300,5 $\pm$ 30,4	6		366,7 $\pm$ 25,5	3		368,8 $\pm$ 29,9	6	

SIGNIFIKANZ: d = Gr. 2 mit Gr. 3
p $\leq$ 0,05 e = Gr. 2 mit Gr. 4
f = Gr. 3 mit Gr. 4

Tab. 8: Serumlipase (U/l) OP bis d 14

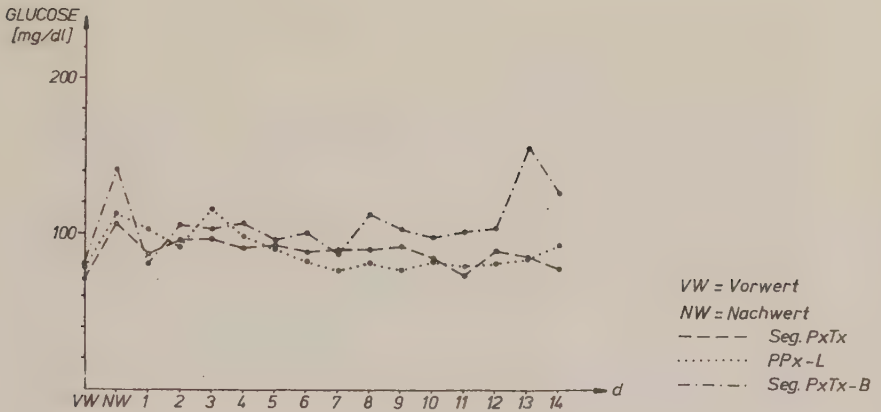
$\bar{x} \pm \text{SEM}$

d	Gr. 2: Seg. PkTx	n	p $\leq$ 0,05	Gr. 3: Seg. PkTx-B	n	p $\leq$ 0,05	Gr. 4: PPx-L	n	p $\leq$ 0,05
VW (OP)	177,3 $\pm$ 91,1	6		170,0 $\pm$ 81,8	6		111,7 $\pm$ 29,1	6	
NW (OP)	464,8 $\pm$ 115,3	6		1094,8 $\pm$ 672,6	6		165,5 $\pm$ 34,1	6	
1.	3039,4 $\pm$ 1095,8	6		1760,7 $\pm$ 407,6	6		2459,7 $\pm$ 849,6	6	
2.	8565,7 $\pm$ 3371,1	6		5178,3 $\pm$ 1157,1	6		6094,2 $\pm$ 2182,7	6	
3.	10688,2 $\pm$ 3322,5	6		5764,5 $\pm$ 1575,4	6		6473,5 $\pm$ 2606,1	6	
4.	7442,4 $\pm$ 2317,3	6	d	3534,8 $\pm$ 994,5	6		9803,7 $\pm$ 4482,8	6	
5.	8915,8 $\pm$ 4174,3	6		1760,0 $\pm$ 921,0	6		9957,3 $\pm$ 4388,9	6	
6.	8693,8 $\pm$ 3105,8	6		467,3 $\pm$ 196,4	6		8553,3 $\pm$ 4415,5	6	
7.	4638,8 $\pm$ 2807,0	6		247,8 $\pm$ 69,4	5		5485,5 $\pm$ 2996,5	6	
8.	5355,7 $\pm$ 2205,5	6	d	137,5 $\pm$ 11,5	4		5559,7 $\pm$ 2528,9	6	
9.	5197,3 $\pm$ 2799,6	6	d	96,0 $\pm$ 53,9	3		4679,3 $\pm$ 2420,7	6	
10.	2986,2 $\pm$ 2628,4	6		142,0 $\pm$ 134,0	3		3551,3 $\pm$ 2568,1	6	
11.	1341,3 $\pm$ 1098,3	6		112,7 $\pm$ 95,0	3		2546,5 $\pm$ 2057,0	6	
12.	2051,0 $\pm$ 1846,3	6		9260,3 $\pm$ 9165,5	3		1756,5 $\pm$ 1254,9	6	
13.	3247,0 $\pm$ 1900,4	6		147,3 $\pm$ 143,8	3		574,2 $\pm$ 213,5	6	
14.	1451,7 $\pm$ 857,0	6		217,0 $\pm$ 211,0	3		176,7 $\pm$ 89,6	6	

SIGNIFIKANZ: d = Gr. 2 mit Gr. 3
p $\leq$ 0,05 e = Gr. 2 mit Gr. 4
f = Gr. 3 mit Gr. 4

Abb 6 OP → 14 d

Glucose



Tab. 9: Blutglucose (mg/dl) OP bis d 14 $\bar{x} \pm \text{SEM}$

d	Gr. 2: Seg. PxTx	n	p≤0,05	Gr. 3: Seg. PxTx-B	n	p≤0,05	Gr. 4: PPx-L	n	p≤0,05
VW (OP)	71,2 ± 3,8	6		80,3 ± 15,3	6		78,7 ± 9,2	6	
NW (OP)	106,5 ± 14,8	6		140,2 ± 32,3	6		111,7 ± 13,1	6	
1.	87,7 ± 7,1	6		81,9 ± 13,6	6		103,1 ± 12,0	6	
2.	96,5 ± 5,9	6		106,2 ± 13,9	6		92,0 ± 5,3	6	
3.	97,0 ± 4,7	6		103,3 ± 11,2	6		116,3 ± 13,1	6	
4.	91,0 ± 4,4	6		106,7 ± 16,6	6		99,5 ± 9,0	6	
5.	93,2 ± 5,7	6		96,2 ± 12,0	6		90,3 ± 4,6	6	
6.	89,5 ± 4,1	6		100,5 ± 10,6	6		82,2 ± 4,0	6	
7.	90,5 ± 5,4	6		88,0 ± 10,1	5		76,7 ± 4,8	6	
8.	90,5 ± 6,6	6		112,8 ± 10,1	4		82,0 ± 7,5	6	
9.	93,5 ± 5,0	6		103,7 ± 23,2	3		78,3 ± 5,6	6	
10.	84,7 ± 8,8	6		98,0 ± 19,0	3		83,5 ± 6,3	6	
11.	74,0 ± 3,1	6		102,0 ± 20,0	3		80,0 ± 5,8	6	
12.	90,9 ± 3,8	6		105,3 ± 35,3	3		82,0 ± 6,2	6	
13.	85,8 ± 3,8	6		155,7 ± 45,7	3		84,7 ± 5,4	6	
14.	78,5 ± 8,0	6		127,0 ± 20,3	3		93,7 ± 6,5	6	

SIGNIFIKANZ: d = Gr. 2 mit Gr. 3
p≤0,05 e = Gr. 2 mit Gr. 4
f = Gr. 3 mit Gr. 4

7.3. Intravenöse Glucosetoleranztests (i.v. GTT)

Gruppe 1: Kontrollgruppe

Gruppe 2: Seg. PxTx (linkes Pankreassegment transplantiert,
offene peritoneale Ductusdrainage)

Gruppe 3: Seg. PxTx-B (linkes Pankreassegment transplantiert,
Ductuscystostomie)

Gruppe 4: PPx-L (linkes Pankreassegment in situ, offene
peritoneale Ductusdrainage)

1. GTT i.v. 2 Wochen post operationem

(Abb. 7 + 11, Tab. 10 + 14)

In diesem, wie auch in allen anderen Glucosetoleranztests, haben alle operierten Gruppen eine verminderte Glucosetoleranz gegenüber der Kontrollgruppe.

In der Gruppe 2 ist der initiale Anstieg der Glucosewerte nach 1 Minute leicht erhöht, das Erreichen der Ausgangswerte erfolgt nach 60 Minuten. Der k-Wert dieser Gruppe ist mit $-2,68 \pm 0,27 \text{ \%/min}$ jedoch signifikant schlechter als der der Kontrollgruppe ($-3,923 \pm 0,28$). ($p \leq 0,05$)

Die Gruppe 3 erreicht das Niveau der Ausgangswerte erst nach 120 Minuten. Der k-Wert ist mit $-1,885 \pm 0,321 \text{ \%/min}$ signifikant schlechter als der der Kontrollgruppe und der Gruppe 2. ($p \leq 0,05$)

In der Gruppe 4 tritt ein sehr hoher initialer Anstieg der Glucosewerte nach 1 Minute ein. Die Ausgangswerte werden auch nach 180 Minuten nicht erreicht. Der k-Wert ist mit $-1,709 \pm 0,07 \text{ \%/min}$ signifikant schlechter als der der Gruppen 1 und 2. ($p \leq 0,05$)

2. GTT i.v. 4 Wochen post operationem

(Abb. 8 + 11, Tab. 11 + 14)

Bei diesem 2. intravenösen Glucosetoleranztest ist die Kohlenhydrattoleranz der Gruppe 2 gegenüber dem 1. GTT vermindert. Neben einem hohen initialen Anstieg der Glucosewerte nach 1 Minute verschlechtert sich auch der k-Wert auf $-2,393 \pm 0,246 \text{ \%/min.}$

Im Gegensatz dazu verbessert sich der k-Wert der Gruppe 3 auf $-2,45 \pm 0,553 \text{ \%/min.}$

Auch in der Gruppe 4 verbessert sich der k-Wert auf $-2,108 \pm 0,12 \text{ \%/min.}$, sie weist jedoch noch immer die schlechteste Kohlenhydrattoleranz auf.

Alle operierten Gruppen haben einen signifikant schlechteren k-Wert als die Kontrollgruppe. ($p \leq 0,05$)

3. GTT i.v. 12 Wochen post operationem

(Abb. 9 + 11, Tab. 12 + 14)

In diesem Glucosetoleranztest sind in Gruppe 2 und 4 mit k-Werten von $-2,558 \pm 0,227 \text{ \%/min}$ bzw. $-2,943 \pm 0,248 \text{ \%/min}$ kaum Veränderungen gegenüber dem 2. GTT i.v. eingetreten.

In der Gruppe 3 hat sich der k-Wert mit $-2,065 \pm 0,935 \text{ \%/min}$ etwas verschlechtert.

Die k-Werte der Gruppen 2 und 4 sind signifikant schlechter als der der Kontrollgruppe. ($p \leq 0,05$)

7.4. Oraler Glucosetoleranztest 8 Wochen post operationem

(Abb. 10, Tab. 13) (oraler GTT)

Bei allen operierten Gruppen, besonders in Gruppe 3 tritt im Vergleich zur Kontrollgruppe ein wesentlich höherer Anstieg der Glucosewerte auf. Die Glucoseutilisation ist vor allem in der Gruppe 4 stark vermindert.

Der Unterschied in der Glucosetoleranz ist signifikant zum Zeitpunkt 30 und 60 Minuten zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3. ($p \leq 0,05$)

Tab. 10: 1. GTT i.v. 14 d Blutglucose (mg/dl) $\bar{x} \pm \text{SEM}$

Zeit (min)	Gr. 1: Kontrollgr. n	p $\leq$ 0,05	Gr. 2: Seg.PxTx n	p $\leq$ 0,05	Gr. 3: Seg.PxTx-B n	p $\leq$ 0,05	Gr. 4: PPx-L n	p $\leq$ 0,05
AW	88,7 $\pm$ 8,4	6	81,7 $\pm$ 4,4	6	88,0 $\pm$ 9,7	6	83,2 $\pm$ 6,5	6
1	255,7 $\pm$ 21,2	6	298,5 $\pm$ 37,3	6	277,7 $\pm$ 17,3	6	303,2 $\pm$ 19,2	6
3	206,3 $\pm$ 6,0	6	254,0 $\pm$ 29,4	6	252,7 $\pm$ 14,6	6	248,3 $\pm$ 22,4	6
5	193,5 $\pm$ 7,5	6	189,3 $\pm$ 5,8	6	226,8 $\pm$ 17,0	6	232,3 $\pm$ 21,6	6
10	161,3 $\pm$ 5,8	6	173,3 $\pm$ 11,1	6	192,5 $\pm$ 17,0	6	213,2 $\pm$ 19,6	6
20	106,9 $\pm$ 6,6	6 b, c	145,0 $\pm$ 7,9	6	178,5 $\pm$ 14,6	6	193,3 $\pm$ 13,7	6
30	78,3 $\pm$ 6,3	6 b, c	125,2 $\pm$ 7,5	6	157,0 $\pm$ 18,0	6	167,5 $\pm$ 13,9	6
60	68,0 $\pm$ 4,9	6 b, c	84,0 $\pm$ 9,9	6	123,3 $\pm$ 15,3	6	126,7 $\pm$ 9,2	6
90	74,8 $\pm$ 7,2	6	75,2 $\pm$ 7,5	6	103,5 $\pm$ 12,5	6	101,3 $\pm$ 8,4	6
120	73,8 $\pm$ 5,0	6	84,2 $\pm$ 6,8	6	92,8 $\pm$ 13,2	6	93,7 $\pm$ 5,9	6
180	69,0 $\pm$ 5,9	6	72,0 $\pm$ 4,0	6	80,7 $\pm$ 9,9	6	90,2 $\pm$ 5,4	6

SIGNIFIKANZ: a = Gr. 1 mit Gr. 2
p $\leq$ 0,05 b = Gr. 1 mit Gr. 3
c = Gr. 1 mit Gr. 4
d = Gr. 2 mit Gr. 3
e = Gr. 2 mit Gr. 4
f = Gr. 3 mit Gr. 4

Tab. 11: 2. GTT i.v. 4. Wo. Blutglucose (mg/dl) $\bar{x} \pm \text{SEM}$

Zeit (min)	Gr. 1 Kontrollgr. n	p $\leq$ 0,05	Gr. 2: Seg.PxTx n	p $\leq$ 0,05	Gr. 3: Seg.PxTx-B n	p $\leq$ 0,05	Gr. 4: PPx-L n	p $\leq$ 0,05
AW	88,7 $\pm$ 8,4	6	75,0 $\pm$ 1,9	6	82,7 $\pm$ 10,9	3	87,2 $\pm$ 3,0	5
1	255,7 $\pm$ 21,2	6	325,8 $\pm$ 15,8	6	252,7 $\pm$ 17,8	3	287,6 $\pm$ 31,9	5
3	206,3 $\pm$ 6,0	6	273,5 $\pm$ 15,8	6	215,0 $\pm$ 6,6	3	268,4 $\pm$ 24,6	5
5	193,5 $\pm$ 7,5	6	221,5 $\pm$ 23,4	6	182,3 $\pm$ 9,9	3	245,0 $\pm$ 27,8	5
10	161,3 $\pm$ 5,8	6	213,7 $\pm$ 14,0	6	160,0 $\pm$ 11,5	3	207,6 $\pm$ 24,6	5
20	106,9 $\pm$ 6,6	6	170,7 $\pm$ 10,7	6	142,0 $\pm$ 10,6	3	176,0 $\pm$ 16,8	5
30	78,3 $\pm$ 6,3	6	153,0 $\pm$ 11,6	6	116,0 $\pm$ 23,0	3	153,0 $\pm$ 14,8	5
60	68,0 $\pm$ 4,9	6	107,0 $\pm$ 16,9	6	92,7 $\pm$ 1,4	3	111,6 $\pm$ 17,0	5
90	74,8 $\pm$ 7,2	6	88,8 $\pm$ 11,0	6	82,7 $\pm$ 3,7	3	93,0 $\pm$ 8,6	5
120	73,8 $\pm$ 5,0	6	83,3 $\pm$ 7,2	6	72,3 $\pm$ 4,3	3	89,6 $\pm$ 5,6	5
180	69,0 $\pm$ 5,9	6	79,8 $\pm$ 3,8	6	72,7 $\pm$ 0,4	3	87,2 $\pm$ 2,6	5

SIGNIFIKANZ: a = Gr. 1 mit Gr. 2
p $\leq$ 0,05 b = Gr. 1 mit Gr. 3
c = Gr. 1 mit Gr. 4
d = Gr. 2 mit Gr. 3
e = Gr. 2 mit Gr. 4
f = Gr. 3 mit Gr. 4

Abb.7 1.IV GTT 14d

Glucose

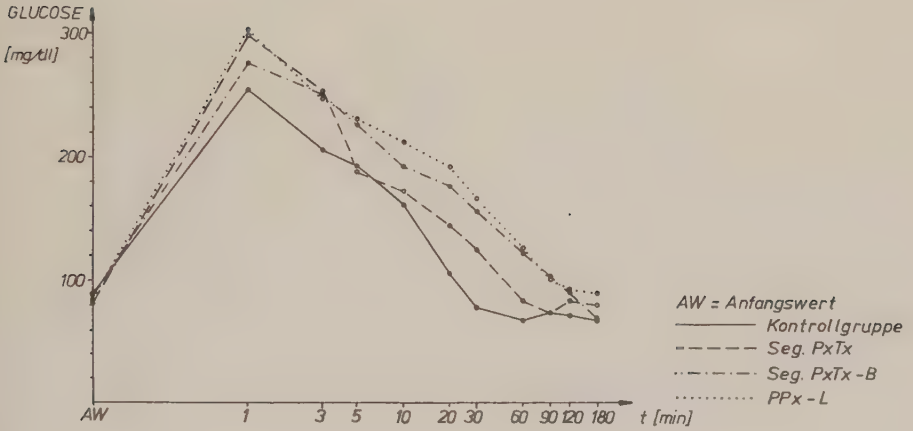
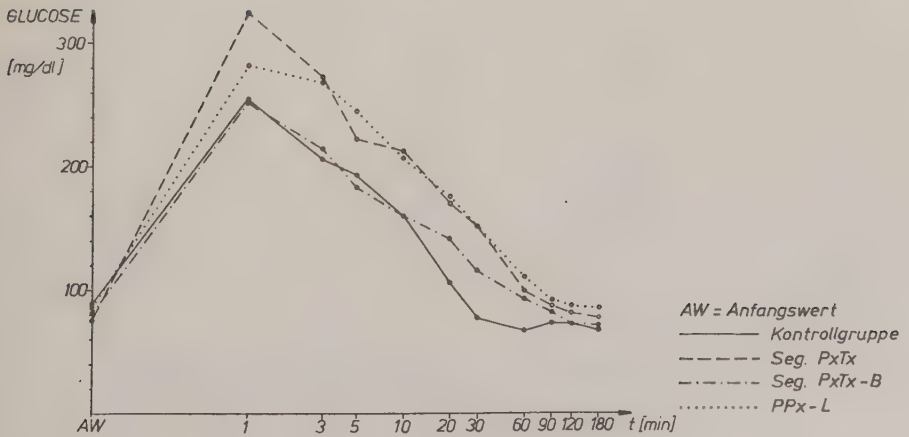


Abb.8 2.IV GTT 4Wo

Glucose



Tab. 12: 3. GTT i.v. 12. Wo Blutglucose (mg/dl) $\bar{x} \pm \text{SEM}$

Zeit (min)	Gr. 1: Kontrollgr. n p $\leq$ 0,05	Gr. 2: Seg.PxTx n p $\leq$ 0,05	Gr. 3: Seg.PxTx-B n p $\leq$ 0,05	Gr. 4: PPx-L n p $\leq$ 0,05
AW	88,7 $\pm$ 8,4	83,5 $\pm$ 3,7	110,3 $\pm$ 25,4	78,0 $\pm$ 6,6
1	255,7 $\pm$ 21,2	281,7 $\pm$ 21,2	201,0 $\pm$ 26,6	257,5 $\pm$ 13,3
3	206,3 $\pm$ 6,0	244,2 $\pm$ 21,0	223,0 $\pm$ 39,0	240,5 $\pm$ 16,9
5	193,5 $\pm$ 7,5	219,8 $\pm$ 18,6	202,6 $\pm$ 37,2	216,7 $\pm$ 15,0
10	161,3 $\pm$ 5,8	192,2 $\pm$ 14,8	176,3 $\pm$ 21,2	195,5 $\pm$ 14,8
20	106,9 $\pm$ 6,6	154,7 $\pm$ 12,3	155,6 $\pm$ 13,0	163,0 $\pm$ 18,9
30	78,3 $\pm$ 6,3	127,3 $\pm$ 11,2	112,6 $\pm$ 14,8	141,5 $\pm$ 13,7
60	68,0 $\pm$ 4,9	91,8 $\pm$ 6,3	95,6 $\pm$ 9,1	103,2 $\pm$ 8,9
90	74,8 $\pm$ 7,2	83,2 $\pm$ 5,3	94,0 $\pm$ 8,8	94,0 $\pm$ 7,3
120	73,8 $\pm$ 5,0	81,2 $\pm$ 5,0	89,6 $\pm$ 10,0	81,0 $\pm$ 6,3
180	69,0 $\pm$ 5,9	75,0 $\pm$ 6,5	80,3 $\pm$ 3,4	83,7 $\pm$ 8,4

SIGNIFIKANZ: a = Gr. 1 mit Gr. 2
p $\leq$ 0,05 b = Gr. 1 mit Gr. 3
c = Gr. 1 mit Gr. 4
d = Gr. 2 mit Gr. 3
e = Gr. 2 mit Gr. 4
f = Gr. 3 mit Gr. 4

Tab. 13: GTT oral 8. Wo Blutglucose (mg/dl) $\bar{x} \pm \text{SEM}$

Zeit (min)	Gr. 1: Kontrollgr. n p $\leq$ 0,05	Gr. 2: Seg.PxTx n p $\leq$ 0,05	Gr. 3: Seg.PxTx-B n p $\leq$ 0,05	Gr. 4: PPx-L n p $\leq$ 0,05
AW	68,2 $\pm$ 2,8	84,0 $\pm$ 4,7	82,3 $\pm$ 2,2	87,2 $\pm$ 7,5
5	75,5 $\pm$ 3,6	83,7 $\pm$ 3,4	88,0 $\pm$ 8,2	97,4 $\pm$ 5,4
10	75,7 $\pm$ 4,8	104,8 $\pm$ 11,2	106,7 $\pm$ 7,8	107,4 $\pm$ 5,8
20	91,0 $\pm$ 6,7	123,7 $\pm$ 9,7	171,3 $\pm$ 6,4	128,6 $\pm$ 12,4
30	104,3 $\pm$ 10,0	149,7 $\pm$ 12,2	194,7 $\pm$ 12,2	151,0 $\pm$ 14,1
60	104,0 $\pm$ 13,9	145,5 $\pm$ 22,2	164,7 $\pm$ 17,2	139,6 $\pm$ 12,3
90	85,0 $\pm$ 9,5	110,8 $\pm$ 21,2	118,0 $\pm$ 7,0	145,2 $\pm$ 18,2
120	79,7 $\pm$ 4,9	90,7 $\pm$ 8,7	102,0 $\pm$ 13,4	136,8 $\pm$ 21,7
180	69,5 $\pm$ 5,2	76,7 $\pm$ 4,0	92,7 $\pm$ 9,8	101,2 $\pm$ 13,1

SIGNIFIKANZ: a = Gr. 1 mit Gr. 2
p $\leq$ 0,05 b = Gr. 1 mit Gr. 3
c = Gr. 1 mit Gr. 4
d = Gr. 2 mit Gr. 3
e = Gr. 2 mit Gr. 4
f = Gr. 3 mit Gr. 4

Abb 9 3.IV GTT 12.Wo Glucose

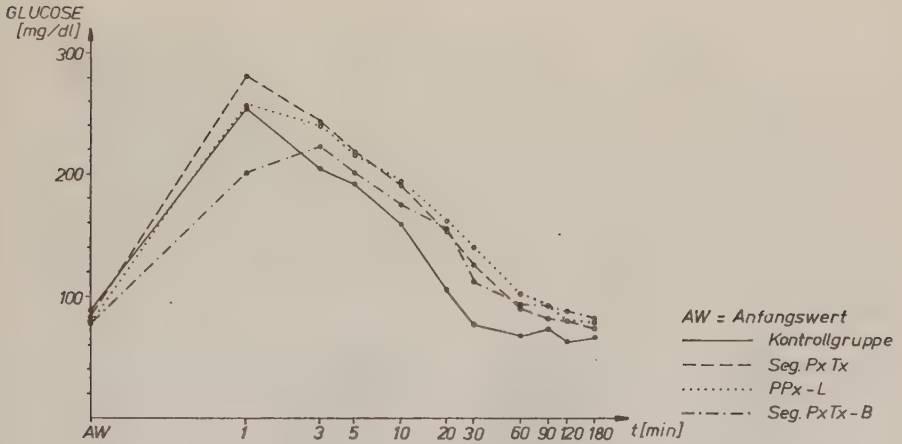


Abb10 GTT oral 8.Wo Glucose

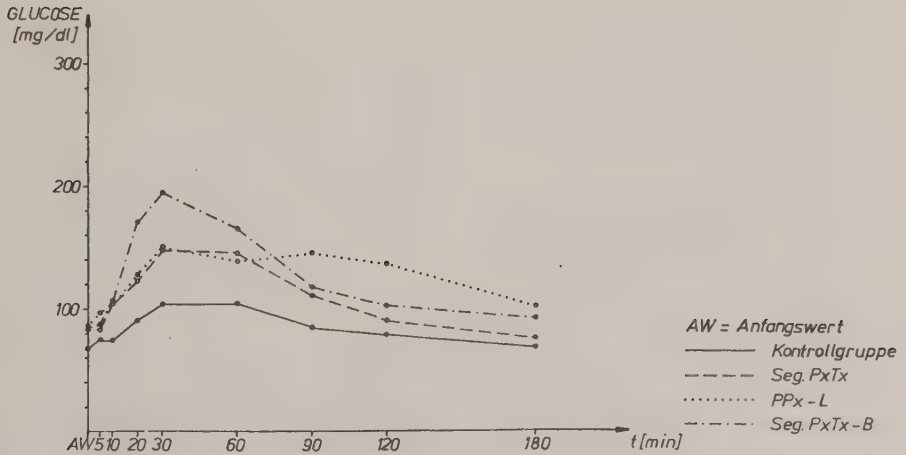
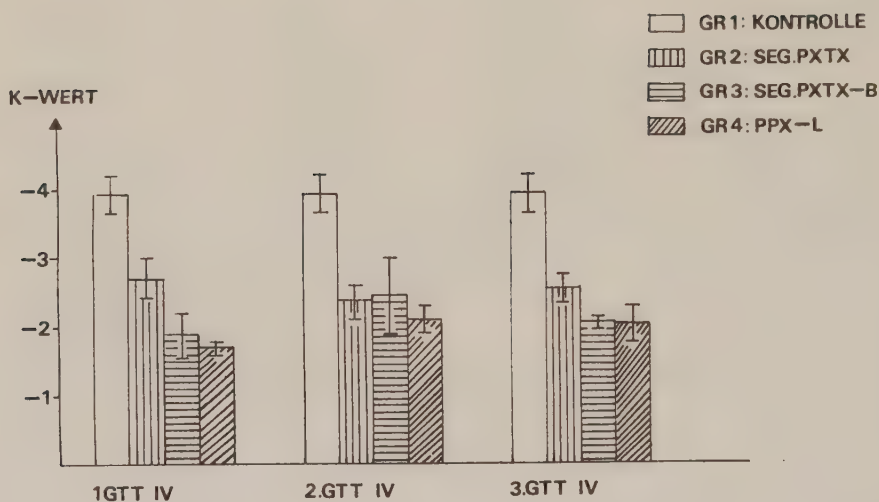


ABB: 11

K-WERTE



Tab. 14: k-Werte

1. GTT i.v. 2. Wo

Gr.	n	p≤0,05	$\bar{x} \pm \text{SEM}$
1	6	a,b,c	$-3,923 \pm 0,281$
2	6	d,e	$-2,68 \pm 0,27$
3	6		$-1,885 \pm 0,321$
4	6		$-1,709 \pm 0,078$

2. GTT i. v. 4. Wo

Gr.	n	p≤0,05	$\bar{x} \pm \text{SEM}$
1	6	a,b,c	$-3,923 \pm 0,281$
2	6		$-2,393 \pm 0,246$
3	3		$-2,455 \pm 0,553$
4	5		$-2,108 \pm 0,21$

3. GTT i.v. 12. Wo

Gr.	n	p≤0,05	$\bar{x} \pm \text{SEM}$
1	6	a,c	$-3,923 \pm 0,28$
2	6		$-2,558 \pm 0,227$
3	3		$-2,065 \pm 0,935$
4	4		$-2,043 \pm 0,248$

SIGNIFIKANZ: (p≤0,05)

a = Gr. 1 mit Gr. 2

b = Gr. 1 mit Gr. 3

c = Gr. 1 mit Gr. 4

d = Gr. 2 mit Gr. 3

e = Gr. 2 mit Gr. 4

f = Gr. 3 mit Gr. 4

7.6. Histologische Auswertung

Die Auswertung der Rasterelektronen- und Transmissionselektronenmikroskopie wird erschwert durch die Tatsache, daß es in den meisten Fällen unmöglich ist, das Pankreasgewebe nach der Entnahme zu perfundieren. Die Rasterelektronenmikroskopie ergibt wenig aussagekräftige Ergebnisse, deshalb wird auf Abbildungen verzichtet.

a) Gruppe 2: Seg. PxTx (linkes Pankreassegment transplantiert, offene peritoneale Drainage)

Bis auf eine Ausnahme zeigt sich bei diesen Hunden 3 Monate nach dem operativen Eingriff ein fast vollständiger bindegewebiger Umbau des Pankreasgewebes unter Verlust der Läppchenstruktur. (Abb. 12 a,b) Vom exokrinen Anteil sind nur noch vereinzelt Drüsenzellen erkennbar, tubuläre Strukturen sind nur selten anzutreffen. Die Lumina vieler Ausführungsgänge sind erweitert, das Epithel ist jedoch unverändert erhalten. Nur in einem Präparat finden sie Granulozyten im Lumen und Rundzelleninfiltrate in der Peripherie des Gangsystems. Langerhans'sche Inseln sind lichtmikroskopisch nicht mehr eindeutig nachzuweisen. (Abb. 12 a,b) Auffällig ist das häufige Vorkommen von Nervenfasern und Ganglienzellen, die den Anschein eines "Amputationsneuroms" erwecken. Ein Hund aus dieser Gruppe zeigt auffälligerweise kaum strukturelle Veränderungen am Organ.

In den beiden Gruppen ohne Erhaltung der exokrinen Drainage (Gruppe 2 und 4) ist die Ultrastruktur der endokrinen Zellen trotz massiver periinsulärer Fibrose weitgehend erhalten.

(Abb. 15, 16) Nur vereinzelt können pathologische Befunde wie Krinophagie der Sekretgranula und Autophagie der Mitochondrien, die auf Sekretabgabestörungen hinweisen, erhoben werden. Gelegentlich kommt es zum Auftreten von Kernpyknoten in A- und B-Zellen, wobei es aber nicht ausgeschlossen werden kann, daß es sich um präparationsbedingte Artefakte handelt. (Abb. 15, 16) Der strukturelle Zusammenhang zwischen Inselzellen, Sinusoiden und neurogenen Zellen ist jedoch oft nicht mehr erkennbar. In der Peripherie der endokrinen Zellen ist eine Proliferation von kollagenen Fasern, Fibrozyten und besonders von Nervenfasern erkennbar. (Abb. 15, 16) Dabei handelt es sich um marklose vegetative Fasern, die morphologisch intakt sind.

Rasterelektronenmikroskopisch ist ebenfalls keine Lobulierung des Gewebes mehr nachzuweisen, die Oberfläche des Pankreas ist, bis auf Gefäß- und vereinzelt Ganganschnitte, völlig bindegewebig umgewandelt.

b) Gruppe 3: Seg. PxTx-B (linkes Pankreassegment transplantiert, Ductocystostomie)

Hunde, die zwischen dem 1. und 10. Tag p. Op. euthanasiert werden

Bei diesen Tieren sind entzündliche Transplantatveränderungen vorherrschend. Ausgeprägte Nekroseherde mit Rundzelleninfiltration finden sich im gesamten, das Pankreas umgebenden Fettgewebe. In der Nähe dieser Nekroseherde erscheint das Cytoplasma der Azinuszellen aufgelöst und strukturlos, bei deutlicher Ausbildung eines interstitiellen Ödems. Die

Ausführungsgänge sind zum Teil ebenso wie die Lymphgefäße stark gestaut.

Hunde, die nach 3 Monaten euthanasiert werden

In diesen Präparaten zeigt sich das Pankreasgewebe in einem guten Zustand. (Abb. 13) Die Läppchen erscheinen durch leichte interlobuläre Bindegewebsproliferation etwas aufgelockert, die Struktur ist aber erhalten. Gelegentlich sind Wandverdickungen der Ausführungsgänge zu erkennen. Langerhans'sche Inseln sind lichtmikroskopisch noch gut auszumachen. (Abb. 13) Unmittelbar um die Anastomose zwischen Ductus pancreaticus und Harnblasenwand finden sich kleine Herde mit Kolliquationsnekrosen. Das Epithel der Blasenwand ist gut erhalten und zeigt, wie der Ductus, keine Veränderungen.

Diese lichtmikroskopischen Befunde werden durch die Elektronenmikroskopie bestätigt. Schön erhaltene und gut granulierende Azinuszellen kennzeichnen den exokrinen Pankreasanteil. (Abb. 17) Die endokrinen Inselzellen weisen ebenfalls keine Veränderungen der Zellfunktion auf.

Rasterelektronenmikroskopisch erscheint die Pankreasoberfläche, im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen, gut strukturiert.

c) Gruppe 4: PPx-L (linkes Pankreassegment in situ, offene peritoneale Drainage)

Hunde, die zwischen dem 1. und 14. Tag p. Op. euthanasiert werden

In allen Fällen sind diffuse Nekrosen mit Ödematisierung des gesamten Pankreasgewebes festzustellen. Die Ausführungsgänge

zeigen zum Teil Auflösung des Gangepithels oder starke Fibrosen der Wand. Je länger die Operation zurückliegt, desto stärker die Auflösung der Läppchenstruktur und die Proliferation des interlobulären Bindegewebes. Langerhans'sche Inseln sind zwar noch auszumachen, der Zusammenhang zwischen den Einzelzellen scheint sich aber zu lösen.

Hund, der 2 Monate p. Op. euthanasiert wird

In diesem Präparat sind nur noch wenige exokrine Drüsenzellen zu finden. Breite Bindegewebsstraßen durchziehen das gesamte Organ. Die Ausführungsgänge sind erweitert und proliferiert. Massive Rundzelleninfiltrate und viele, sehr große Inselzellen sind auffällig. Die Inselzellhypertrophie kann als Ausdruck einer adaptiven Funktionssteigerung gewertet werden.

Hunde, die 3 Monate p. Op. euthanasiert werden

Starke Fibrosierung des gesamten Pankreas, exokrine Drüsenzellen sind nur noch vereinzelt und aus ihrem Verband gelöst anzutreffen. (Abb. 14) Die Ausführungsgänge sind zum Teil überhaupt nicht mehr zu erkennen oder sie zeigen eine sehr starke Verdickung der Wand. (Abb. 14) Langerhans'sche Inseln sind lichtmikroskopisch nicht mehr eindeutig nachzuweisen.

Die Befunde der Rasterelektronen- und Transmissionselektronenmikroskopie sind ähnlich wie in der Gruppe 2 und werden dort gemeinsam erläutert.

Abb. 12a Transplantat mit offener peritonealer Drainage
3 Monate p. Op.

Fibrose des Pankreasgewebes: Bindegewebsfasern um
die Azinuszellen, fehlende Granulierung der exo-
krinen Drüsenzellen

Semidünnschnitt 75 x

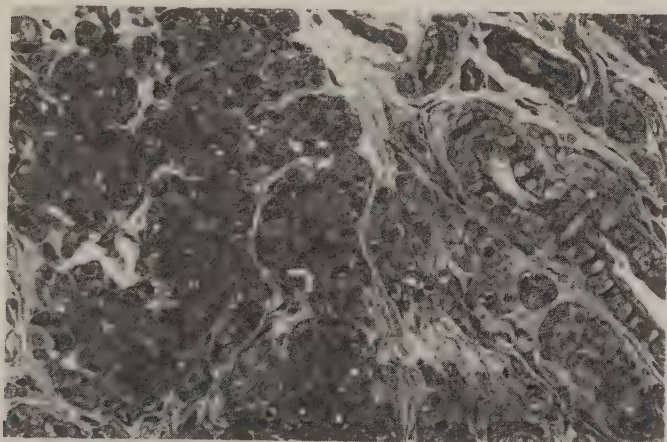


Abb. 12b Transplantat mit offener peritonealer Drainage

3 Monate p. Op.

Starke Fibrosierung des Pankreasgewebes: fast vollständiger Ersatz des exokrinen Drüsenanteils durch Bindegewebe. Proliferation der Ausführungsgänge (D).

HE 20 x

D = Ductus E = Exokriner Anteil

Abb. 13 Transplantat mit Drainage in die Harnblase

3 Monate p. Op.

Pankreasgewebe gut erhalten

HE 20 x

D = Ductus B = Blutgefäße ▼ Langerhans'sche Inseln

Abb. 14 Linkes Pankreassegment in situ, offene peritoneale Drainage

3 Monate p. Op.

Fibrosierung des Pankreasgewebes: fortschreitender Ersatz des exokrinen Drüsengewebes durch Bindegewebe, Wandverdickung der Ausführungsgänge

HE 20 x

D = Ductus E = Exokriner Anteil

Abb. 12 b

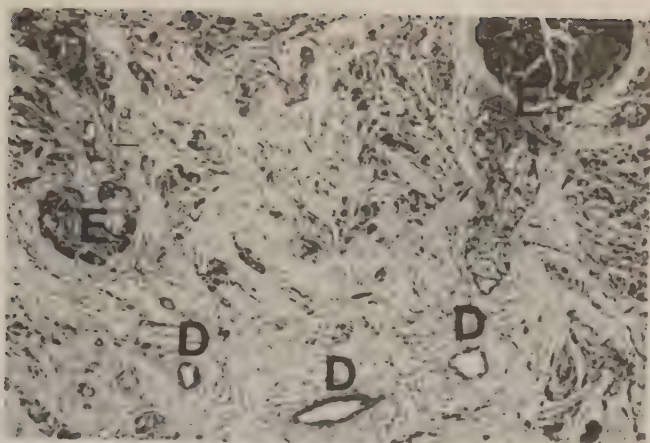


Abb. 13

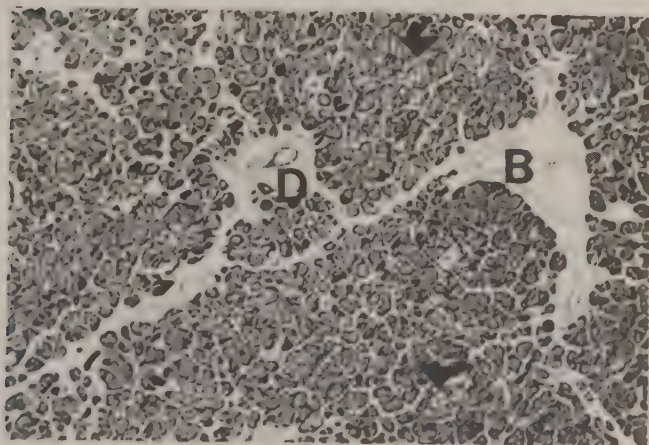


Abb. 14

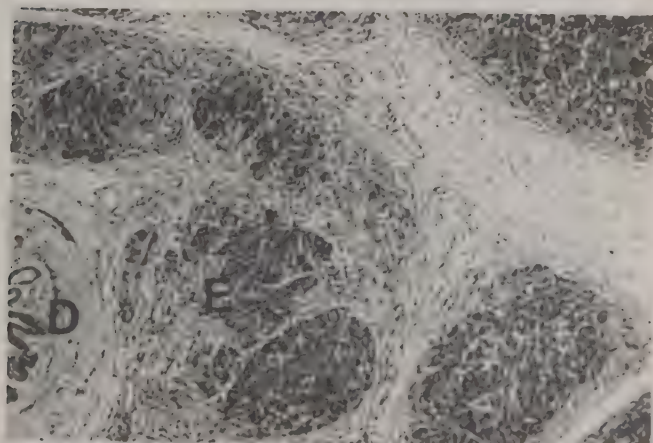


Abb 15: Transplantat mit offener peritonealer Ductusdrainage
3 Monate p. Op.

Am oberen Bildrand B-Zelle mit polymorphen Sekret-
granula und pyknotischem Kern.

In der Bildmitte Blutgefäß mit Granulozyt.

Links im oberen Bildrand möglicherweise degenerier-
tes Axon.

5100 x

A = Axon BZ = B-Zelle B = Blutgefäß

G = Granulozyt k = kollagene Mikrofibrillen

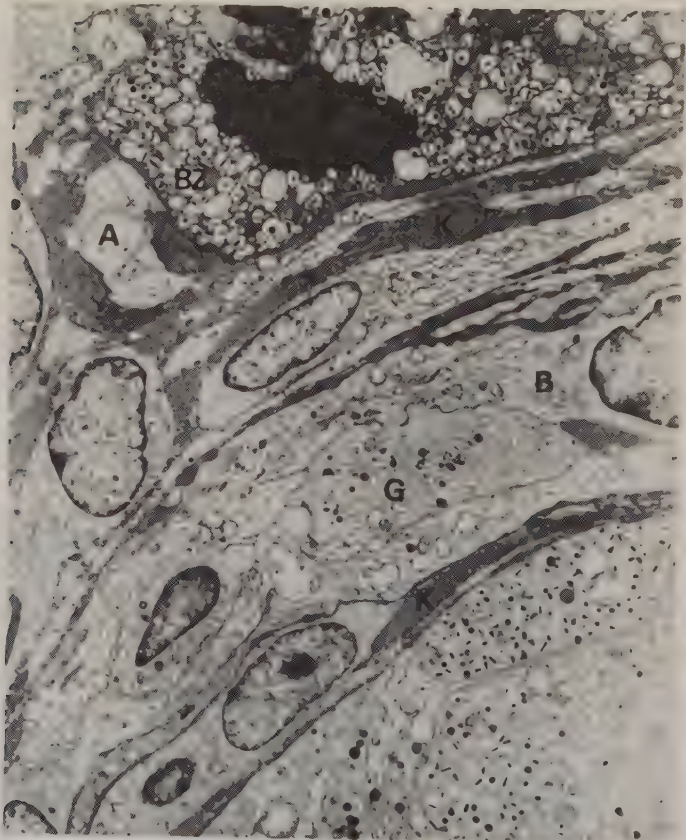


Abb. 16: Transplantat mit offener peritonealer Ductusdrainage
3 Monate p. Op.

Unterschiedliche Zellen des endokrinen Pankreas
9900 x

A = A-Zelle B = B-Zelle D = D-Zelle

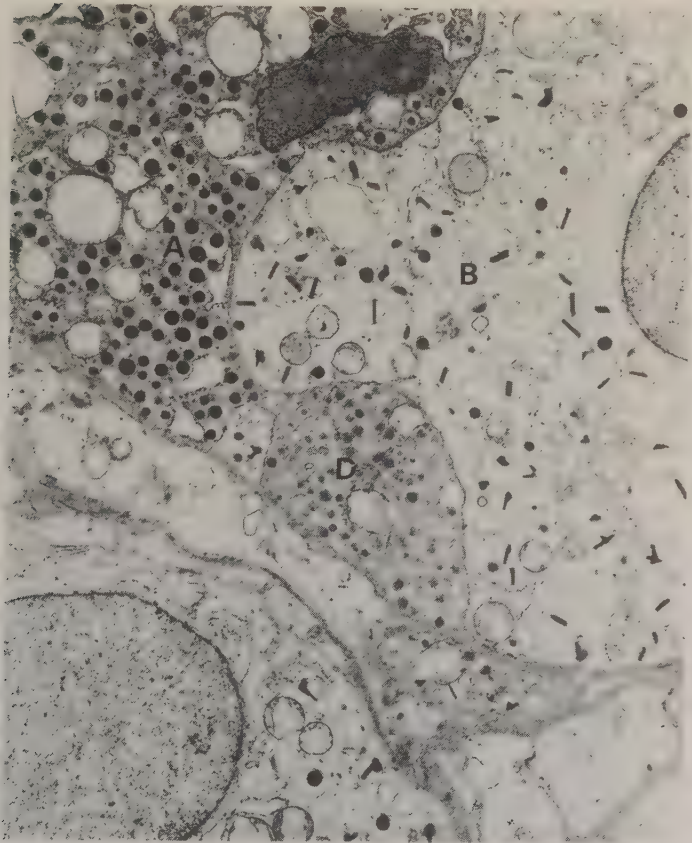
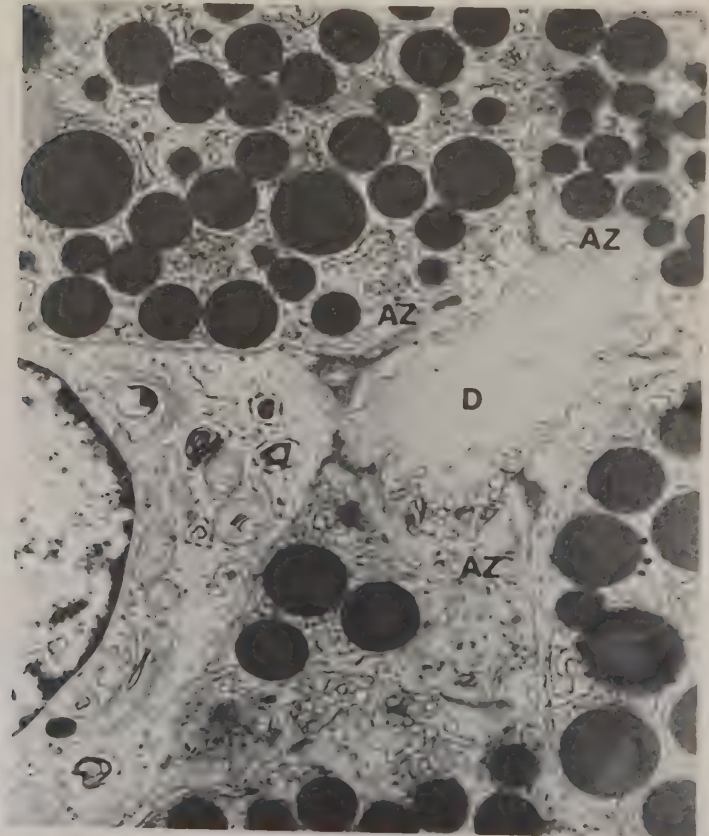


Abb. 17: Transplantat mit Ductusdrainage in die Harnblase
3 Monate p. Op.

Gut erhaltene exokrine Azinuszellen mit Zymogen-
granula

19000 x

AZ = Azinuszelle D = Ductulus



8. DISKUSSION

Ausgehend von der Diskussion um die Frage, ob die starke Fibrosierung des exokrinen Pankreasanteils nach Ductusligatur und -okklusion nicht auch langfristig die Funktionsfähigkeit der Inselzellen nach der Transplantation beeinträchtigt, werden in der vorliegenden Arbeit verschiedene Drainagetechniken miteinander verglichen. Der Pankreasschwanz (Lobus sinister) wird einmal heterotop in die Iliacalgegend transplantiert, die Ductusdrainage erfolgt offen in die Bauchhöhle. (Gruppe 2) Zum Vergleich wird in der Gruppe 3 die gleiche Transplantationstechnik angewandt, der Ductus pancreaticus jedoch in die Harnblase drainiert. Interessante Unterschiede ergeben sich darüber hinaus im Vergleich der beiden transplantierten Gruppen zu einer weiteren bei der der Pankreasschwanz in situ belassen wird und der Ductus ebenfalls offen in die Bauchhöhle drainiert. (Gruppe 4)

Der postoperative Verlauf nach Transplantation mit offener Ductusdrainage (Gruppe 2) ist problemlos. Anfänglich hohe Amylase- und Lipasewerte, die auf eine Pankreatitis hinweisen, normalisieren sich schnell. Die Nüchternblutzuckerwerte steigen nur kurz nach der Operation, wie in allen operierten Gruppen, in subdiabetische Bereiche und bleiben für den übrigen Versuchszeitraum im Normalbereich. Im Gegensatz dazu überleben in der Gruppe 3, in der der Ductus an die Harnblase anastomosiert wird, nur 40 % der Hunde die ersten beiden postoperativen Wochen. Die restlichen 60 % sterben oder werden nach dem Auftreten von massiven Pankreatitiden euthanasiert. Erstaunlicherweise ist die Mortalitätsrate in der Gruppe 4, in der der Pankreasschwanz in situ verbleibt und

nur der rechtsseitige Anteil ektomiert wird, ebenfalls sehr hoch. Nur 60 % der Tiere überleben die ersten beiden postoperativen Wochen. In dieser Gruppe treten die höchsten Amylase- und Lipasewerte aller Gruppen auf, deren Höhe ist jedoch bei den einzelnen Hunden nicht korreliert mit der Schwere des Krankheitsbildes.

Drei intravenöse und ein oraler Glucosetoleranztest zeigen eine deutlich verminderte Glucoseutilisation aller operierten Gruppen gegenüber den Kontrolltieren. Diese Beobachtungen decken sich mit denen, die SUTHERLAND et al. (74) 1979 nach segmentaler Autotransplantation machten. Sie führten diese Verminderung der Glucosetoleranz auf die Reduktion der verfügbaren Inselzellen zurück. UNGER und ORCI (82, 83) kamen 1981 zu der Auffassung, daß nur das exakte Zusammenspiel von A-, B- und D-Zellen eine präzise Aufrechterhaltung des Blutglucosespiegels ermöglicht. Die Technik der Segmenttransplantation des Pankreasschwanzes führt im Verhältnis zum Gesamtpankreas zu einem relativen Überwiegen der A-Zellen über die B-Zellen. Darüber hinaus kommt es zu einem fast vollständigen Verlust an D-Zellen, die sich im rechten Pankreasanteil konzentrieren. Die gestörte Glucoseutilisation kommt bei der Betrachtung der Nüchternblutzuckerwerte, die sich im Normalbereich bewegen, nicht zum Ausdruck. Sie sind damit ein schlechter Indikator für die Beurteilung der endokrinen Transplantatfunktion.

Entgegen den Beobachtungen von LIU et al. (49) und MACDONALD et al. (51) können in dieser Versuchsreihe keine Verbesserung der k-Werte durch Ductusanastomose in die Harnblase gegenüber der offenen peritonealen Drainage nachgewiesen werden. In der

Gruppe 3 (Seg. PxTx-B) ist der durchschnittliche k-Wert mit $-2,135 \pm 0,146$ %/min sogar etwas schlechter als in der Gruppe 2 (Seg. PxTx) mit $-2,544 \pm 0,072$ %/min. Die Gruppe 4 (PPx-L) hat einen durchschnittlichen k-Wert von $-1,954 \pm 0,107$ %/min, und schneidet damit am schlechtesten ab trotz der Tatsache, daß bei dieser Operation die wenigsten Manipulationen am Pankreas nötig sind.

Auch beim oralen Glucosetoleranztest weisen die Gruppen 3 und 4 die schlechteste Glucoseutilisation auf. Der orale Glucosetoleranztest hat gegenüber dem intravenösen Test den Nachteil, daß eine exakte orale Applikation der Glucoselösung beim Hund problematisch ist.

Wie auch schon BREKKE et al. (10) feststellten, könnte eine Ursache dieser schlechten Glucosetoleranz der Gruppe 4 in der portalen Drainage des Pankreassegments liegen. Ein Teil des im Pankreas gebildeten Insulins wird sofort in der Leber wieder eliminiert.

Daraus resultieren niedrigere Insulinspiegel in der Peripherie. Das schlechte Allgemeinbefinden der Tiere dieser Gruppe und die hohen Mortalitätsraten gegenüber der Gruppe 2, in der das gleiche Pankreassegment mit der gleichen Drainage-technik transplantiert wird, läßt auf stärkere Affektionen des Pankreassegments in orthotoper Stellung schließen. Möglicherweise reagieren die benachbarten Organe wie Leber, Magen und Duodenum empfindlich auf das offen in die Bauchhöhle drainierte Pankreassekret und führen zu Störungen des Allgemeinbefindens. Komplikationen, die aus der Gefäßversorgung resultieren, wie Thrombosen, Embolien und Gefäßobliterationen können nicht festgestellt werden.

Das gehäufte Auftreten von schweren postoperativen Pankreatitiden in der Gruppe 3 mit Ductocystostomie könnte möglicherweise eine Reaktion auf die massiven Manipulationen während der langandauernden Operation sein. Komplikationen seitens der Gefäßversorgung werden in dieser Gruppe bei 2 Hunden diagnostiziert, in der Vergleichsgruppe 2 wird jedoch die gleiche Anastomosentechnik angewendet, ohne Probleme zu verursachen. Es könnte auch bei starker Harnblasenfüllung ein Reflux von Urin in das Pankreas stattfinden und damit eine Pankreatitis ausgelöst werden.

Die Bestimmung der Amylasewerte im Urin hat sich als eine gute Methode erwiesen, um die Erhaltung der Ductusdrainage zu überprüfen. LIU et al. (49) bestätigen diese Feststellung.

Übereinstimmend mit Beobachtungen von NGHIEM et al. (57) und BEWICK et al. (9) kann bei beiden Gruppen mit offener Ductusdrainage histologisch eine fortgeschrittene Fibrosierung des Transplantats mit fast völligem Ersatz der exokrinen Drüsenzellen durch Bindegewebe nachgewiesen werden. Nur bei einem einzelnen Tier aus der Gruppe 2 bleibt die offene Ductusdrainage über den gesamten Versuchszeitraum erhalten. Dieser Hund zeigt kaum Veränderungen im histologischen Bild. Ähnliche Fälle werden in der Literatur beschrieben. (79)

Die Ultrastruktur der einzelnen Inselzellen scheint zwar in dieser Gruppe noch intakt zu sein. Die Frage jedoch, ob die massiven periinsulären Veränderungen nicht doch langfri-

stig gesehen Veränderungen der Funktion verursachen, bleibt ungeklärt. Speziell der Einfluß der vegetativen Reinnervation auf die Sekretionsleistung muß in weiterführenden Untersuchungen geklärt werden. Ebenso die Frage, ob bei diesen Hunden die funktionelle Einheit zwischen endokriner Zelle, Sinusoid und vegetativen Strukturen wieder hergestellt werden kann.

Im Gegensatz dazu zeigen die Hunde mit Ductusdrainage in die Harnblase oder den Magen, wie bei MEIER (53), ein sehr gut erhaltenes Pankreasgewebe. Auch die Harnblasenwand zeigt makro- und mikroskopisch kaum Veränderungen, sie scheint die Sekretdrainage gut zu tolerieren. Diese histologischen Befunde decken sich mit den Erfahrungen von MACDONALD et al. (51), LIU et al. (49), MACAULAY et al. (50) und COOK et al. (15).

Wie schon in Untersuchungen von KLEMPNAUER et al. (35) und ORLOFF et al. (60) kann auch in der vorliegenden Arbeit keine Verbesserung der Glucoseutilisation durch erhaltene Ductusdrainage nachgewiesen werden.

Den sehr guten histologischen Befunden in Bezug auf die Erhaltung des exo- und endokrinen Pankreasgewebes stehen hohe postoperative Mortalitätsquoten gegenüber.

Diese schlechten Überlebensquoten erfordern eine Verbesserung der operativen Technik der Harnblasenanastomose, um sie zur klinischen Anwendung zu führen.

Zusätzlich wird festgestellt, daß die offene Ductusdrainage eines Pankreassegmentes in orthotoper Lage erheblich schlechter toleriert wird als nach Transplantation mit heterotoper Platzierung.

Der Versuchszeitraum, in dem die Tiere beobachtet werden, müßte erheblich länger sein, um endgültige Aussagen machen zu können.

9. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand von klinischen Verläufen, Glucosebelastungstests und histologischen Befunden der Einfluß verschiedener Drainagetechniken des Gangsystems auf die endokrine Pankreasfunktion nach autologer segmentaler Transplantation und partieller Pankreatektomie beim Hund untersucht. Die Ductusdrainage erfolgte offen in die Bauchhöhle oder in die Harnblase.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

1. Der postoperative klinische Verlauf bei der transplantierten Gruppe mit Ductusanastomose in die Harnblase und bei der Gruppe mit erhaltenem linksseitigen Pankreassegment in situ war gekennzeichnet durch hohe Ausfallraten und schwerwiegende Krankheitsbilder. Im Gegensatz dazu wurde in der transplantierten Gruppe mit offener peritonealer Ductusdrainage der Eingriff problemlos toleriert.
2. Die Glucoseutilisation war in 3 intravenösen Glucosetoleranztests in den beiden transplantierten Gruppen mit offener Ductusdrainage und Ductocystostomie annähernd gleich. Sie erzielten durchschnittliche k-Werte von $-2,544 \pm 0,072$ %/min bzw. $-2,135 \pm 0,146$ %/min. Deutlich schlechter war die Gruppe mit linksseitigem Pankreassegment in situ mit einem durchschnittlichen k-Wert von $-1,954 \pm 0,10$ %/min. Alle operierten Gruppen zeigten gegenüber den Kontrolltieren eine deutlich verminderte Glucosetoleranz (k-Wert = $-3,923 \pm 0,138$ %/min).
3. Alle Hunde ohne Erhaltung der exokrinen Drainage zeigten lichtmikroskopisch nach 3 Monaten eine vollständige Fibrose des Transplantats mit Verlust der exokrinen Drüsenstrukturen. Die Ultrastruktur der endokrinen Zellen war jedoch intakt. In der Gruppe mit Ductusdrainage in die Harnblase traten nach Ablauf des Versuchszeitraumes dagegen kaum histologische Veränderungen auf.

10. SUMMARY

Influence of ductual drainage technique on pancreas morphology and systemic carbohydrate metabolism after segmental transplantation or pancreatectomy in dogs

This study examined the influence of different ductual management techniques on endocrine pancreas function, comparing postoperative course, glucose tolerance tests and histology. The pancreatic duct was either left open to drain into the peritoneal cavity or anastomosed to the urinary bladder.

Following results were determined:

1. The postoperative clinical course of the dogs with segmental pancreas transplantation with ductocystostomy and of the group of dogs with the pancreas tail in situ were characterized by high mortality rates and serious pancreatic and peripancreatic complications. In contrast, the transplanted group with open duct drainage did well after operation.
2. In each dog three intravenous glucose tolerance tests were performed with glucose utilisation approximately equal in both transplanted groups with open duct drainage or ductocystostomy. They reached mean k-values of $-2,544 \pm 0,072$ %/min and $-2,135 \pm 0,146$ %/min. The group with left partial pancreas in situ and open duct drainage was significantly worse with a mean value of $k = -1,954 \pm 0,10$ %/min. The rate of glucose clearance was in all operated groups significantly less than in the control group (k -value = $-3,923 \pm 0,138$ %/min).
3. Both groups without any external exocrine drainage showed fibrotic graft tissue with a total loss of exocrine acinar structure three month following surgery. However, electron microscope showed intact endocrine islet cells. The group of dogs with intact exocrine drainage showed minimal histological changes after three months.

11. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Abri O., D. Lorenz, H. Lippert, F. Kühn
Die allogene segmentale Pankreastransplantation beim
Hund unter Berücksichtigung verschiedener Drainagetechniken
Zbl Chirurgie 110: 821 - 834 (1985)
- 2) Acosta J. M., J. C. Buceta, J. E. Pous, L. E. Prin de
Figari, O. A. M. Rubio Galli, E. E. Weinschellbaum,
J. C. Soloaga
Distribution and volume of the islets of Langerhans in
the canine pancreas
Acta Physiol Lat AM 19: 175 - 180 (1969)
- 3) Aquino C., J. O. Ruiz, L. S. Schultz, R. C. Lillehei
Pancreatic transplantation without duodenum in dog
Am J Surg 125: 240 - 244 (1973)
- 4) Amman K.
Nahtverfahren bei tierärztlichen Operationen
2. Aufl.
Verlag P. Parey, Berlin u. Hamburg (1973)
- 5) Arendarczyk W., C. Wojakowski, B. Pankowska
Islet transplantation in rats: Secondary complications
and pancreatic insulin content
Transplant Proc 16: 840 - 841 (1984)
- 6) Baumgartner, D., R. Illig, D. E. R. Sutherland
Effect of venous drainage to the vena cava and denervation
on endocrine function of pancreatic segments in dogs
Transplant Proc 16: 769 . 772 (1984)
- 7) Bewick M.
Pancreatic allotransplantation in dogs and its relevance
to the treatment of diabetes mellitus in man
Thesis, M Chir, University of Cambridge (1976)
- 8) Bewick M.
Intraperitoneal drainage of pancreatic exocrine secretion
Ann R Coll Surg Engl 59: 134 (1976)
- 9) Bewick M., B. H. R. Miller, F. J. Compton, M. Gonzales-
Garillo A., Avgoustis, B. Eaton
Canine pancreatic endocrine function after interruption
of pancreatic exocrine drainage
Transplantation 36: 246 - 251 (1983)

- 10) Brekke I. B., I. Gullesen, S. B. Refsum, A. Flatmark
Long-term endocrine function of duct-ligated pancreas
isotransplants in rats
Eur Surg Res 12: 167 - 178 (1980)
- 11) Bronstein-Semendjajew
Taschenbuch der Mathematik
Verlag Harri Deutsch, Thun und Frankfurt (Main) (1981)
- 12) Brynger H., O. Larsson, I. Ahlmén, P. O. Ahman, I. Blohmé,
B. Frisk, G. Nyberg
Influence of selection and retransplant monitoring on
outcome of renal grafting in diabetes
Transplant Proc 16: 615 - 616 (1984)
- 13) Choudhury A.
The pancreas as a transplantable organ
Ann R Coll Surg Engl 53: 219 - 236 (1973)
- 14) Collin J.
Current state of transplantation of pancreas
Ann R Coll Surg Eng 60: 21 - 27 (1979)
- 15) Cook K., H. W. Sollinger, T. Warner, D. Kamps, F. O.
Belzer
Pancreaticocystostomy: An alternative method for exocrine
drainage of segmental pancreatic allografts
Transplantation 35: 634 - 636 (1982)
- 16) Cremer H. D., D. Hötzel, J. Kühnau
Biochemie und Physiologie der Ernährung Teil 2: Physio-
logie und Biochemie von Verdauung und Resorbtion,
Gesamtstoffwechsel
1. Aufl.
Thieme Verlag Stuttgart (1980)
- 17) DeJode L. R., J. M. Howard
Studies in pancreaticoduodenal homotransplantation
Surg Gynecol Obstet 114: 553 - 558 (1962)
- 18) Dickermann R. M., M. W. Twiest, J. W. Crudup, J. G.
Turcotte
Transplantation of the pancreas into a retroperitoneal
jejunal loop
Am J Surg 129: 48 - 58 (1975)

- 19) Dubernard J. M., J. Traeger, P. Neyra, J. L. Touraine,
D. Tranchant, N. Blanc-Brunat
A new method of preparation of segmental pancreatic
grafts for transplantation. Trials in dog and man.
Surgery 84: 633 - 639 (1978)
- 20) Florack G., D. E. R. Sutherland, J. P. Squifflet, J. Heil,
F. Rabe, J. S. Najarian
Effect of graft denervation, systemic venous drainage
and reduction of beta cell mass on insulin levels after
heterotopic pancreas transplantation in dogs
Surg Forum 33: 351 - 353 (1982)
- 21) Florack G., D. E. R. Sutherland, M. Cavallini, J. S.
Najarian
Technical aspects of segmental pancreatic autotransplan-
tation in dogs
Am J Surg 146: 565 - 574 (1983)
- 22) Frick H., Leonhardt, D. Stark
Spezielle Anatomie II
Thiemeverlag, Stuttgart 1978
- 23) Garvin P. J., M. Castaneda, J. E. Codd, R. Pennell,
M. Niehoff
A comparison of ductal management techniques in an in
situ canine pancreas model
Arch Surg 119: 829 - 832 (1984)
- 24) Gliedmann M. L., M. Gold, J. Whittaker, H. Rifkin,
R. Soberman, S. Freed, V. Tellis, F. J. Veith
Pancreatic duct to ureter anastomosis for exocrine
drainage in pancreatic transplantation
Am J Surg 125: 245 - 252 (1973)
- 25) Goetz F. C., B. Z. Greenberg, J. Ells, E. Meinert
A simple immunoassay for insulin: Application to human
and dog plasma
J Clin Endocrinol 23: 1237 - 1246 (1963)
- 26) Goldner J.
A modification of the Masson trichrom technique for
routine laboratory purpose
Am J Path 14: 237 - 243 (1938)

- 27) Gosszen H. G., F. F. Bosman, R. van Schilfgaarde
An analysis of long-term histologic changes leading
to decreased endocrine function after duct obliteration
of canine pancreas
Transplant Proc 16: 776 - 777 (1984)
- 28) Herold G.
Innere Medizin
Verlag Dr. G. Herold, August Haas Str. 43, 5 Köln 60 (1984)
- 29) Heyre O. D., A. Lazarow
Islet cell transplantation
in Wellmann K. F.: The diabetic pancreas
Volk B. W. Verlag, Plenum press, New York 1977
- 30) Hierholzer, K., D. Neubert, H. J. Quable
Endokrinologie III; Nebenschilddrüse, Pankreas, Neben-
nierenmark, Renin-Angiotensin-Aldosteron, Prostaglandine
Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore
1. Aufl. 1977
- 31) Huber W., E. Kolb, G. K. Uhlschmid, D. Baumgartner,
F. Largiader
Weiterentwicklung der Pankreas-Inseltransplantation I.
Res Exp Med 185: 1 - 12 (1985)
- 32) Idezuki Y., F. C. Goetz, R. C. Lillehei
Late effect of pancreatic duct ligation on beta cell
function
Am J Surg 117: 33 - 39 (1969)
- 33) Jordan G. L. Jr.
Complications of pancreatic and splenic surgery
in: Artz C. P., J. D. Hardy
Management of surgical complications
Philadelphia: WB Saunders (1975)
- 34) Kelly W. D., R. C. Lillehei, F. K. Merkel
Allotransplantation of the pancreas and duodenum along
with the kidney in diabetic nephropathy
Surgery 61: 827 - 837
- 35) Klempnauer J., U. Brusch, B. Steiniger
Is preserved exocrine secretion mandatory for optimal
endocrine function in vascularized pancreas transplan-
tation?
Transplant Proc 16: 1279 - 1282 (1984)

- 36) Kočandrle V., I. Vaněk, P. Pavel
Splenic artery interposition in animal and human segmental pancreatic transplantation
Transplant Proc 16: 1283 - 1284 (1984)
- 37) Kraft W., U. M. Dürr
Kompendium der klinischen Laboratoriumsdiagnostik bei
Hund Katze Pferd
2. Aufl.
Verlag M. H. Scharper, Hannover 1981
- 38) Kyriakides G. K., V. K. Arora, J. Lifton, F. Nuttal,
J. Miller
Porcine pancreatic transplantation I.: Autotranplantation
of duct ligated pancreatic segments
J Surg Res 20: 451 - 460 (1976)
- 39) Kyriakides G. K., J. Miller, F. Nuttal
Intraperitoneal segmental pancreatic allografts with
unligated ducts in pigs
Transplant Proc 11: 527 - 529 (1979)
- 40) Kyriakides G. K., D. E. R. Sutherland, L. Olson,
J. Miller, J. S. Najarian
Segmental pancreatic transplantation in dogs
Transplant Proc 11: 530 - 532 (1979)
- 41) Kyriakides G. K., A. Rabinovitch, D. Muntz, L. Olson,
F. T. Rapaport, J. Miller
Long-term study of vascularized free-draining intraperi-
toneal pancreatic segmental allografts in beagle dogs
J Clin Invest 67: 292 - 303 (1981)
- 42) Ladewig P., F. Dessau
Ergebnisse mit einer neuen Bindegewebsfärbung
Z Wiss Mikr 55: 211- 217 (1938)
- 43) Landgraf R., M. M. Landgraf-Leurs, D. Burg, A. Kampik,
W. Land
Follow-up of simultaneous kidney and pancreas transplan-
tation in type I diabetes
Transplant Proc 16: 687 - 691 (1984)
- 44) Largiader F., G. W. Lyons, F. Hidalgo, R. H. Dietmann,
R. C. Lillehei
Orthotopic allotransplantation of the pancreas
Am J Surg 113: 70 - 76 (1967)

- 45) Largiader F., H. Rosemund, A. Jakobs
Das Verhalten der Serumamylase bei normalen, pankreatek-
tomierten und pankreastransplantierten Hunden
Schweiz Med Wschr 9: 323 - 327 (1968)
- 46) Largiader F., E. Kolb, U. Binswanger
A long term functioning human pancreatic islet trans-
plantation
Transplantation 39: 76 - 77 (1980)
- 47) Largiader F.
Pankreastransplantation
in: Pichlmayr R., Transplantationschirurgie
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1981)
- 48) Lindsey N. J., N. P. Ingram, M. S. Nolan, P. F. Boyle,
A. Herold, S. Beck, A. Clark, D. N. Slater, M. Fox
Infection as a complication of Roux-en-Y-loop jejunal
draining rat pancreas grafts, including the effect of
Cyclosporin A
Transplant Proc 16: 797 - 798 (1984)
- 49) Liu T., D. E. R. Sutherland, J. Heil, M. Dunning,
J. S. Najarian
Beneficial effects of establishing pancreatic duct
drainage into a hollow organ (bladder, jejunum or stomach)
compared to free intraperitoneal drainage or duct injection
Transplant Proc 17: 366 - 371 (1985)
- 50) MacAulay M. A., R. B. Fraser, A. Morais, A. S. McDonald
Acinar structure and function in canine pancreatic
autografts with duct drainage into the urinary bladder
Transplantation 39: 490 - 495 (1985)
- 51) McDonald A. S., J. G. McKinnon, D. A. Malatajalian
Pancreatic autotransplantation: Duct drainage to bladder,
duodenum, stomach, compared to duct ligation or free
drainage into the peritoneal cavity
Transplant Proc 14: 705 - 708 (1982)
- 52) McMaster P., A. Procyshyn, R. Y. Calne, R. Valdes,
K. Rolles, D. Smith
Prolongation of canine pancreas allograft survival with
Cyclosporin A
Brit Med J 280: 444 - 445 (1980)

- 53) Meier K.
Pankreasfunktion und -morphologie bei partiell pankreatektomierten Hunden unter Berücksichtigung verschiedener Drainagetechniken: ins Duodenum, in den Magen, frei in die Bauchhöhle
Dissertation in Vorbereitung
- 54) Mitzumoto R., Y. Kawarada, H. Goshima, H. Tamaki, T. Sekoguchi, I. Tomikawa
Carbohydrate metabolism and endocrine function in the pancreas remnant after major pancreatic resection
Am J Surg 143: 237 - 243 (1982)
- 55) Moorehouse J. A., G. R. Grahame, N. J. Rosen
Relationship between intravenous glucose tolerance and the fasting blood glucose level in healthy and in diabetic subjects
J Clin Endocrinol 24: 145 - 159 (1964)
- 56) Motoki Y., M. Gotoh, M. Monden, O. Sakam, K. Shima, J. Okamira
Comparison of endocrine function between right and left pancreas autografts in dogs
Transplant Proc 16: 773 - 775 (1984)
- 57) Nghiem D. D., R. H. Pitzen, R. J. Corry
Evaluation of techniques of controlling exocrine drainage after segmental pancreatectomy in dogs
Arch Surg 120: 1132 - 1137 (1985)
- 58) Nickel R., A. Schummer, E. Seiferle
Anatomie der Haustiere
Band II
Verlag P. Parey, Berlin-Hamburg 1. Aufl. (1976)
- 59) Nolan M. S., N. J. Lindsey, N. P. Ingram, A. Herold, D. N. Slater, M. Fox
Hypothermic preservation of the rat pancreas with a view to maintaining endocrine function using either cold storage or pulsatile perfusion
Transplant Proc 16: 807 - 808 (1984)
- 60) Orloff J., S. Lee, A. C. Charters, D. E. Grambert, L. G. Storck, D. Knox
Long-term studies of pancreas transplantation in experimental diabetes mellitus
Ann Surg 182: 198 - 206 (1975)

- 61) Ota K., S. Mori, T. Inou, Y. Kanazawa, T. Kuzuya
Endocrine function of the pancreatic allograft
Endocrinology 82: 731 - 741 (1968)
- 62) Papachristou D. N., N. Agnanti, J. G. Fortner
Duct ligated versus duct obliterated canine pancreatic
autografts: Early postoperative results
Transplant Proc 11: 522 - 526 (1979)
- 63) Pfeiffer E., K. Gross
Die Pathogenese des Diabetes als Therapieplan und
Prognose
in: Diabetes: Medizinischer Leitfaden für Klinik und
Praxis
Diabetes Ärzteverlag, Köln 1985
- 64) Rajotte R. V., G. L. Warnock, A. W. Procyshyn, K. Wieczorek
Intrasplenic isografts of canine pancreatic islets:
Metabolic study
Transplant Proc 16: 834 - 837 (1984)
- 65) Robbers H., H. Sauer, B. Willems
Praktische Diabetologie
2. Aufl.
Werk Verlag Dr. Edmund Banaschewski, München 1981
- 66) Ruiz J. O., J. Uchida, L. S. Schultz, R. C. Lillehei
Function studies after auto- and allotransplantation
and denervation of pancreaticoduodenal segments in dogs
Am J Surg 123: 236 - 242 (1972)
- 67) Satake K., R. Nowygrod, S. Oluwole, G. J. Todd, M. A.
Hardy, K. Reemtsma
Free duct pancreatic transplantation in rats
Surg Forum 30: 308 - 309 (1979)
- 68) Scharp D. W.
Clinical feasibility of islet transplantation
Transplant Proc. 16: 820 - 825 (1984)
- 69) Schilfgaarde R. van, H. G. Goozen, G. H. Oberbosch,
J. L. Terpstra
Arterial blood supply of left lobe of canine pancreas
I. Anatomic variations relevant to segmental trans-
plantation
Surgery 93: 545 - 548 (1983)

- 70) Schimmel G., W. Vogell
Methodensammlung der Elektronenmikroskopie
Wissenschaftliche Verlagsreihe MBH Stuttgart 1980
- 71) Schwille P. O., W. Engelhardt, H. Volkholz, C. Gebhardt,
H. Zirngibl, M. Stolte
Influence of pancreatic duct occlusion on islet hormones
in peripheral and portal plasma in the pancreas of the
mini-pig
Eur Surg Res 17: 17 - 24 (1985)
- 72) Silbernagl S., A. Despopoulos
Taschenatlas der Physiologie
2. Aufl.
Thieme Verlag Stuttgart (1980)
- 73) Steuer I.
Immunhistologische Untersuchungen zur Funktionsfähigkeit
der endokrinen Pankreaszellen im Vergleich zu Insulin-
und Glucagonwerten im Serum
Dissertation in Vorbereitung
- 74) Sutherland D. E. R., F. C. Goetz, J. S. Najarian
Intraperitoneal transplantation of immediately
vascularized segmental grafts without duct ligation:
A clinical trial
Transplantation 28: 485 - 491 (1979)
- 75) Sutherland D. E. R., F. C. Goetz, B. A. Elick
Experience with segmental pancreas transplants in 45
diabetic patients
Transplantation 34: 330 - 338 (1982)
- 76) Sutherland D. E. R.
Pancreas and islet transplant registry statistics
Transplant Proc 16: 593 - 598 (1984)
- 77) Sutherland D. E. R.
Selected issues of importance in clinical pancreas
transplantation
Transplant Proc 16: 667 - 668 (1984)
- 78) Teixeira E. D., J. J. Bergan
Hemorrhagic necrosis in pancreas allografts
Arch Surg 95: 79 - 82 (1967)

- 79) Toledo-Pereyra L. H., J. Castellanos
Role of pancreatic duct ligation for segmental pancreas
autotransplantation
Transplantation 28: 469 - 475 (1979)
- 80) Toledo-Pereyra L. H., J. Whitten, S. Baskin, L. McNichol,
W. Liu, K. Thavarajah
Does insulin-dependent diabetes mellitus still increase
risk to cadaveric kidney transplantation?
Transplant Proc 16: 613 - 614 (1984)
- 81) Toledo-Pereyra L. H.
Islet cell autotransplantation: Risks, complications
and long-term follow up
Transplant Proc 16: 829 - 830 (1984)
- 82) Unger R. H., L. Orci
Glucagon and the A cell; physiology and pathophysiology
(First part)
N Eng J Med 304: 1518 - 1524 (1981)
- 83) Unger R. H., L. Orci
Glucagon and the A cell; physiology and pathophysiology
(Second part)
N Eng J Med 304: 1575 - 1580 (1981)
- 84) Vanék I., V. Bartoš, V. Kočandrle
Prognosis of experimental pancreatic transplantation
in relation to vascular reconstructive procedure
Transplant Proc 16: 764 - 765 (1984)
- 85) Verschoor L., H. A. M. Hulsmans, J. de Groyl, D. L.
Westbroeck, I. MacDicken
Endocrine function of the canine pancreas - the effect
of duct ligation and transplantation of the total duct
ligated pancreas
Acta Endocrinol 80: 302 (1957)
- 86) Weber C., W. Ting, R. Rosenkrantz, S. Rivera, B. Permis,
K. Reemtsma
Islet transplantation in autoimmune diabetes mellitus
Transplant Proc 16: 845 - 848 (1984)

12. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AW	Anfangswert
d	Tag
GTT	Glucosetoleranztest
H.E.	Hämalaun-Eosin
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
K	Kontrollgruppe
KG	Körpergewicht
L	Ladewig
M.G.	Masson-Goldner
min	Minuten
N	Normalwert
NW	Nachwert
p. Op.	post operationem
OP	Operation
P	Wahrscheinlichkeit
PPx-L	Partielle Pankreatektomie mit erhaltenem linksseitigem Pankreasanteil
SD	Standardabweichung
Seg. PxTx	segmentale Pankreastransplantation mit offener peritonealer Ductusdrainage
Seg. PxTx-B	segmentale Pankreastransplantation mit Ductocystostomie
SEM	Standardfehler
STH	Somatotropes Hormon
SW	Spannweite
t	Zeit
Tab.	Tabelle
TSH	Thyreotropes Hormon
V.	Vena
VW	Vorwert
Wo	Woche
$\bar{x}$	arithmetisches Mittel

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. vet. E. Dahme, Vorstand des Instituts für Tierpathologie, daß er die Verantwortung für diese Dissertation übernommen hat, für die Durchführung der Transmissionselektronenmikroskopie und die jederzeit freundliche Unterstützung.

Herrn Dr. med. G. Florack und Herrn Dr. med. R. Ascherl, die die Anregung zu dieser Arbeit gaben, danke ich für die Durchführung der Operationen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. G. Blümel für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der Labormittel sowie für die fachliche Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt für seine organisatorische Hilfe und die freundliche Betreuung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. W. Forth, Vorstand des Pharmakologischen Instituts der Universität München und seinem Mitarbeiter, Herrn Dr. med. vet. E. Richter, danke ich für ihre Unterstützung und für die Bereitstellung der Tierställe.

Besonders danken möchte ich Frau Dr. med. vet. K. Geißdörfer für die stets geduldige fachliche Beratung.

Herrn Dipl. Ing. I. Brauner danke ich für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Herzlich danken möchte ich den Damen und Herren des Tierbereiches im Institut für Experimentelle Chirurgie und im Pharmakologischen Institut für die Betreuung der Tiere.

Herrn J. Escher und Herrn K. Platt danke ich für die Erstellung der graphischen Darstellungen.

LEBENS LAUF

Name: Andrea Maria ESCHER

Geburtsdatum: 5. Februar 1961

Geburtsort: Koblenz/Rheinland-Pfalz

Eltern: Marlies Escher, geb. Schneid
Werner Escher

Schulbildung: 1967 - 1971 Volksschule Emmelshausen
1971 - 1979 Gymnasium Koblenz
Juni 1979 Abitur

Berufsausbildung: 1979 - 1985 Studium der Veterinär-
medizin an der Ludwig-
Maximilians-Universität
München
Januar 1985 Abschluß der tierärztlichen
Prüfung
April 1985 Approbation

